

28.0  
Г34

«Наука для всех»

# Геном клонирование происхождение человека





0117896/8

28.0

Г 34

Геном. кло-  
нирование. происхожде-  
ние человека.

2004

128-90

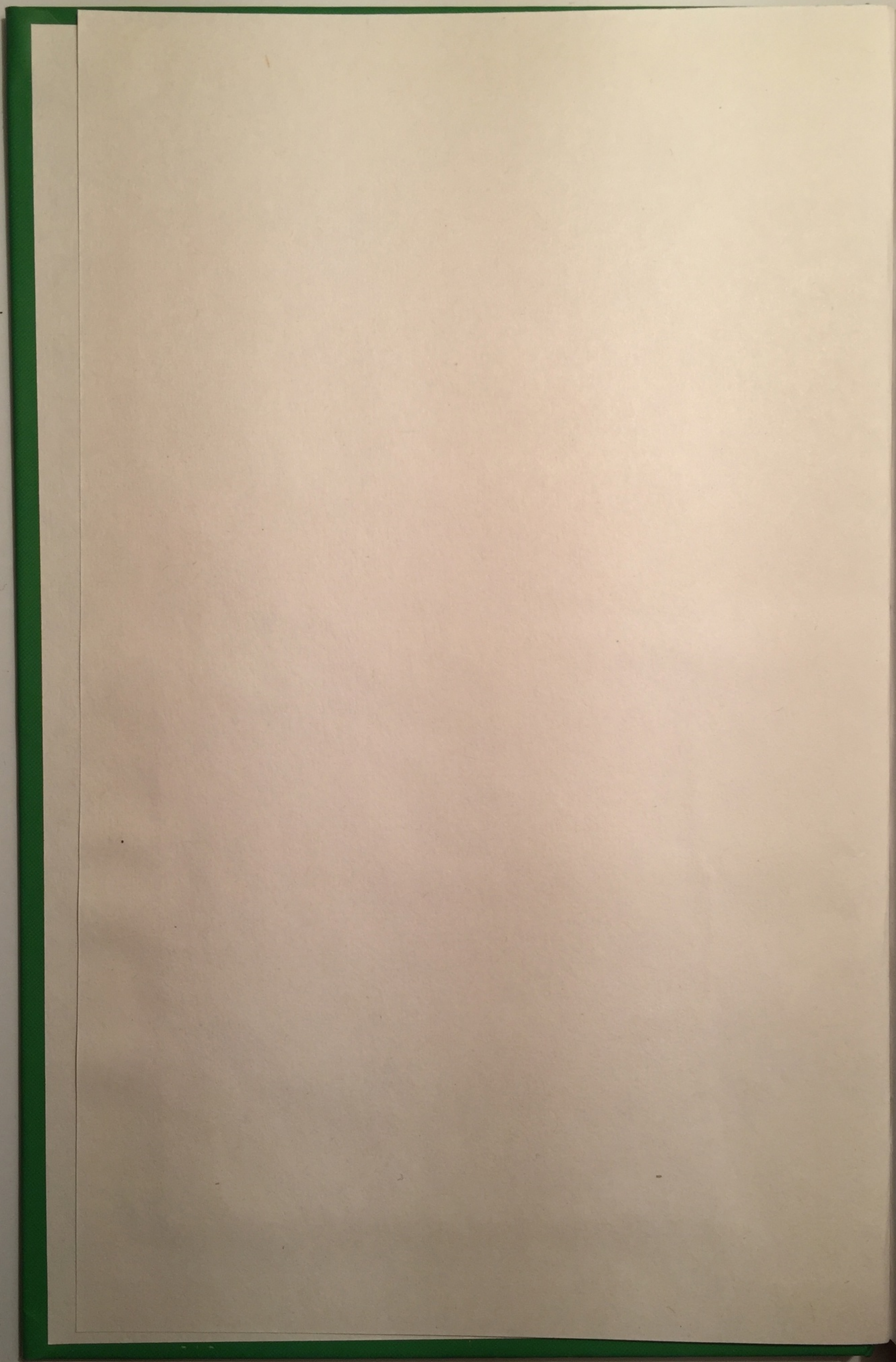
26.01.05 Тундига

11.05.05 Гордеева











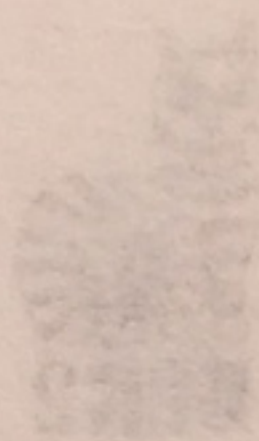
*«Наука для всех»*



Издательство «Век 2»



«Народный дом»



Народный дом «Рек 2»



«Наука для всех»

# Геном, клонирование, происхождение человека

Под общей редакцией  
члена-корреспондента РАН  
Л. И. Корочкина

ПОГАШЕНО

0117896/823

Централизованная  
библиотечная система № 1  
Северо-Восточного округа

144



Фрязино  
2004

Библиотечная  
система № 1  
Северо-Восточного округа  
**Библиотека № 144**

14/14



УДК 575  
ББК 28.04  
Г34

Л. И. Корочкин, д. б. н., член-корреспондент РАН,  
Институт Биологии гена — Введение, главы 1,4,5,7.  
Н. К. Янковский, д. б. н., проф., С. А. Боринская к. б. н.,  
Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова — глава 2.  
В. А. Гвоздев, д. б. н., проф.,  
Институт молекулярной генетики РАН — глава 3.  
А. К. Гапоненко, А. Н. Игнатов, И. В. Яковлева,  
Центр «Биоинженерия» РАН — глава 6.  
С. А. Лимборская, д. б. н., профессор,  
Институт молекулярной генетики РАН — глава 8.

Геном, клонирование, происхождение человека. —  
Г34 Фрязино: «Век 2», 2004. — 224 с. — (Наука для всех).  
Под редакцией члена-корреспондента РАН Л. И. Корочкина.  
ISBN 5-85099-138-7

Что такое геном человека, чем отличается клонирование от копирования, как гены определяют развитие организма и социальное поведение человека, что такое генная инженерия и как она используется в производстве продуктов и лекарств.

Последние достижения генетики, в том числе сенсационные результаты в решении проблемы происхождения и миграции человека, изложены на высоком научном уровне и в доступной для широкого читателя форме.

УДК 575  
ББК 28.04

На обложке: Жан Фуке «Св. Маргарита» (фрагмент).

ISBN 5-85099-138-7

© «Век 2», 2003



# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	5
Введение .....	7
Глава 1. Немного истории. Откуда пошла генетика .....	14
Глава 2. Геном человека: достижения и перспективы .....	28
Структура генома и генов человека .....	29
Отличия людей друг от друга на уровне ДНК .....	33
Адам и Ева .....	35
Исследования ДНК неандертальцев .....	36
Гены и здоровье .....	39
Гены и адаптация популяций человека к различным условиям обитания .....	42
Адаптация к климатическим условиям .....	42
Адаптация к типам питания .....	43
Развитие цивилизации и генетические изменения .....	45
Генетика устойчивости к инфекционным заболеваниям ....	46
Организация и перспективы геномных исследований .....	48
Геномные исследования в России .....	51
Этические аспекты изучения генетических различий людей ...	52
Глава 3. Подвижные гены в геномах эукариот .....	54
Введение .....	54
Какова роль подвижных элементов .....	55
Классификация подвижных элементов, их структура и способы перемещени .....	56



Провирусы и ретротранспозоны .....	58
Поврежденные неактивные подвижные элементы .....	61
Роль подвижных элементов в регуляции активности гена и в эволюции генома .....	62
Изменение подвижными элементами границ гена .....	66
Роль подвижных элементов в перестройках хромосом .....	68
Горизонтальный перенос генов и эволюция генома .....	69
Литература к главе 3 .....	70
 Глава 4. Как гены контролируют развитие .....	72
Вступление .....	72
Откуда берет начало онтогенез? .....	73
Что такое ооплазматическая сегрегация? .....	73
Чудесные свойства полярной плазмы .....	75
Отчего яйцеклетки (ооцит) обладают полярностью? .....	75
Как формируется яйцеклетка? .....	76
Как гены контролируют формирование градиентов? .....	77
Классификация генов сегментации .....	80
Открытие гомеозисных генов, их роль в развитии .....	83
Гипотеза Э. Льюиса о механизме функционирования гомеозисных генов и ее эволюционный смысл .....	86
Молекулярно-генетический анализ гомеозисных генов .....	87
Гомеобокс и гомеодомен .....	87
Принцип коллинеарности и гомеобокссодержащие гены .....	90
Роль гомеобокссодержащих генов в развитии млекопитающих .....	90
Гены — господа и гены — рабы. Опыты Вальтера Геринга .....	91
Заключение .....	95
Литература к главе 4 .....	95
 Глава 5. Можно ли копировать животных с помощью клонирования? .....	96
Что такое клон? .....	96
Начало «эпохи клонирования» .....	98
А нельзя ли и человека проклонировать? .....	100
Мистификация Карла Иллмензее .....	102
Шотландское «чудо» .....	103
А вот мышей клонировать удобно! .....	105
Ну и что? А как быть с этикой? .....	107
«Беды» клонированных животных .....	110
Литература к главе 5 .....	111



Глава 6. Генетическая инженерия растений —	
итоги и перспективы .....	112
Введение .....	112
Нужна ли генетическая инженерия растений? .....	113
Основные этапы развития	
генетической инженерии растений .....	116
Обратная генетика.	
Генетическая трансформация растений .....	118
Биобаллистический метод	
генетической трансформации растений .....	119
Селекция трансформированных <i>in vitro</i>	
клеток и тканей и регенерация проростков .....	121
Способы управления экспрессией целевых генов.	
Генетическая трансформация хлоропластов .....	123
Основные этапы создания ГМР .....	125
Источники генов для улучшения растений .....	126
Создание ГМР. Выбор цели .....	128
Устойчивость растений	
к биотическим и абиотическим стрессам .....	129
Улучшение качества продукции	
и создание новых признаков .....	132
Мировой статус ГМР и выгоды от их использования .....	135
Полемика в отношении безопасности ГМР .....	137
Система биобезопасности в России .....	140
Генетически модифицированные продукты и сырье —	
предмет отдельного внимания .....	145
Осведомленность и прозрачность —	
«плоды» информационного поля биобезопасности .....	146
Глава 7. Определяется ли наше поведение генами .....	148
Как поведение связано со структурой мозга .....	148
Что такое генетика поведения? .....	151
Как изучать роль генов в поведении? .....	153
Гены и агрессия .....	157
А можно ли диких животных приручить? .....	157
А могут ли животные рассуждать? .....	161
Генетические основы рассудочной деятельности .....	163
Молекулярно-генетические основы памяти .....	167
Социальные аспекты генетики поведения. Евгеника .....	172
Литература к главе 7 .....	182



Глава 8. Что записано в нашем генофонде .....	183
Этногеномика — новый этап	
в изучении эволюции человека .....	183
Основные подходы ДНК-анализа	
в популяционных исследованиях .....	187
Данные об африканском происхождении	
человека современного типа .....	190
Использование анализа ДНК для изучения этнической	
истории народов различных континентов .....	197
Этногеномика Восточно-Европейского региона .....	207
Словарь .....	213



## ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящая книга не является простым сборником популярных статей о генетике — ее цель совсем другая. Авторы хотели показать, какими наиболее выдающимися достижениями завершила генетика двадцатый век и вошла в двадцать первый с целью дальнейшего их развития.

Такие достижения есть, и человечество может ими гордиться. В частности, была завершена программа «Геном человека», в результате чего расшифрован соответствующий код наследственности. Расшифрованы также геномы целого ряда других организмов.

Оказалось, что геном человека и других организмов состоит из конститутивной и факультативной части. Первая охватывает набор структурных генов, постоянный и универсальный для разных живых систем, вторая — из повторяющихся генетических элементов, в том числе подвижных, которые характеризуются непостоянством состава и положения в геноме и, возможно, обеспечивают эволюцию через изменение направленности процессов индивидуального развития.

Второе выдающееся событие в генетике — обнаружение ведущей роли регуляторных систем в химически преформированном развитии живых систем и обусловленном им формообразовательном процессе. Выявлены каскады генов, запускаемые специализированными генами — «господами», и реализующие программы развития различных регионов живой системы. На основании достижений генетики, совместных с



молекулярной биологией и экспериментальной эмбриологией, стали возможными опыты по клонированию животных, которые не приносят особой практической пользы, но позволяют решать важные и актуальные фундаментальные проблемы.

Есть область генетики, в которой одинаково успешно используются как животные, так и растения — это получение трансгенных объектов, имеющее в последнее время существенный практический выход, вокруг которого, однако, разворачиваются бурные дискуссии, о чем рассказано в нашей книге.

Наконец, современная генетика достигла такого уровня развития, что может вмешаться в спор по такому кардинально важному вопросу, как происхождение человека — проблема, в которой перекрещиваются достижения всех перечисленных выше областей этой науки. Собственно, человек, как венец творения, является венцом генетических изменений живых организмов на Земле.

Вот с чем входит генетика в двадцать первый век. И рассказ обо всех перечисленных ее научных «прорывах» читатель найдет в нашей книге в той же последовательности, как это сформулировано в настоящем кратком предисловии.



## ВВЕДЕНИЕ

Генетика — это наука о наследственности, о том, почему потомки похожи на своих родителей, и как осуществляется передача признаков, свойственных родителям, их потомству. В этом кратком вступлении мы постараемся осветить в сильно упрощенном и, так сказать, «усеченном» виде основные принципы и понятия генетики и пояснить некоторые специфические термины, которые используются в этой науке.

Генетики доказали, что существует материальный носитель наследственности. Это особое вещество — дезоксирибонуклеиновая кислота (сокращенно ДНК). Она состоит из сахара, остатка фосфорной кислоты и нуклеотидов, которых всего четыре вида — аденин, тимин, цитозин и гуанин (рис. 1.1). Все вместе они складываются в длинную цепочку, где нуклеотиды чередуются в определенной последовательности.

Каждая тройка нуклеотидов кодирует соответствующую аминокислоту, которых всего 20 видов. При этом последовательность аминокислот в белке соответствует последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. И такая последовательность ДНК, которая несет информацию о белке или какой-либо еще активной макромолекуле, называется геном.

В каждой молекуле ДНК размещено достаточно большое количество таких генов. Величина генов зависит от размеров кодируемых ими белков — от нескольких десятков до нескольких сотен и тысяч нуклеотидов. Каждый ген содержит кодирующие части — экзоны и некодирующие части — интроны.



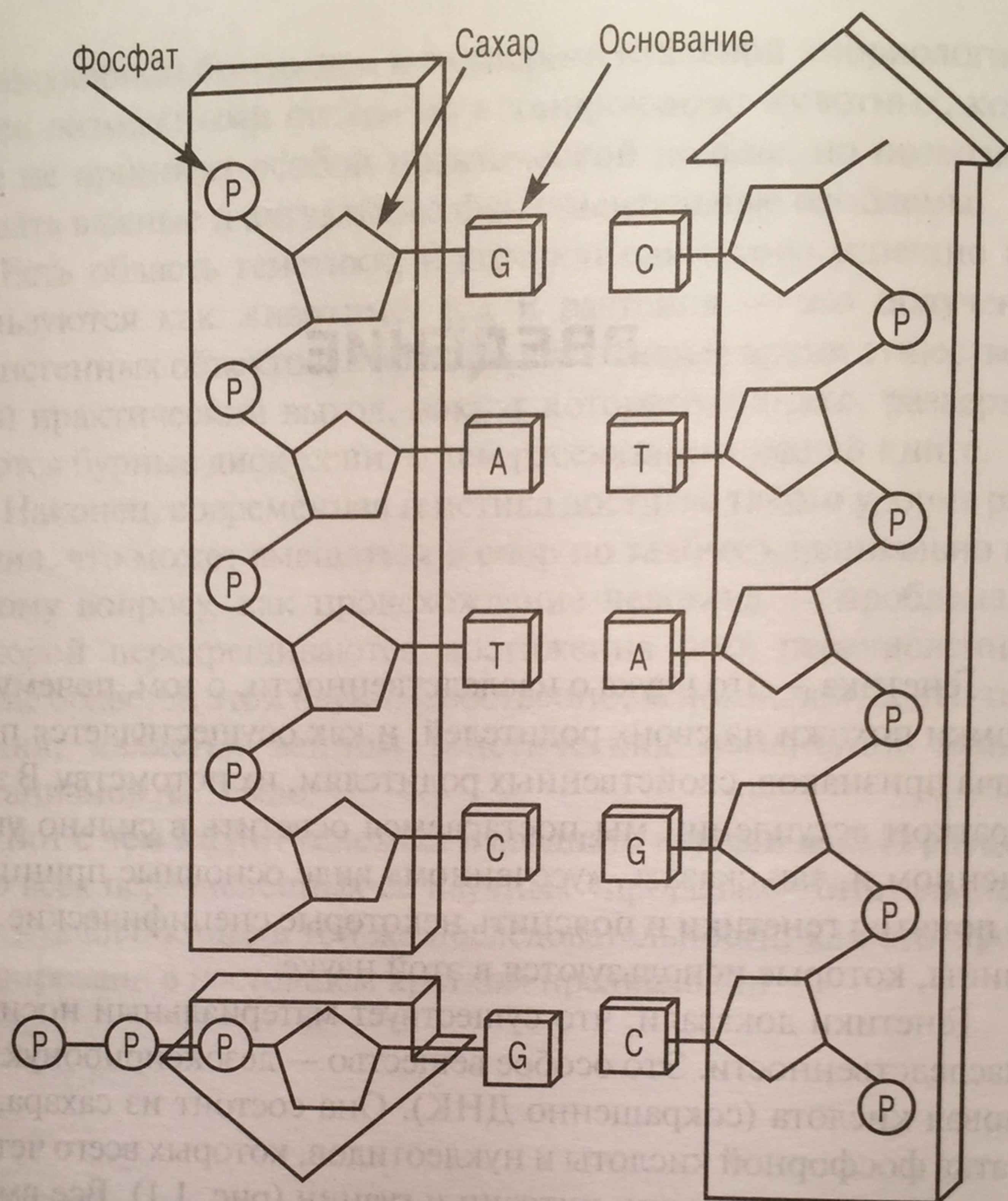


Рис. 1.1. Молекула ДНК состоит из чередующихся остатков сахара и фосфата. Каждый сахарный остаток связан также с основанием, которое спарено с комплементарным основанием другой цепи. Гуанин спаривается с цитозином, а аденин с тимином.

В клетке молекулы ДНК формируются из двух цепочек этого вещества, обвитых вокруг общей оси и образующих двойную спираль так, что друг с другом соединяются специфические пары нуклеотидов — аденин с тимином, а цитозин с гуанином (рис. 1.2).

Такая молекула ДНК обладает способностью к самоудвоению, естественно, с помощью многих ферментов и белков.

При этом спираль как бы раскручивается и около каждой цепочки выстраивается дополнительная, так что вместо одной



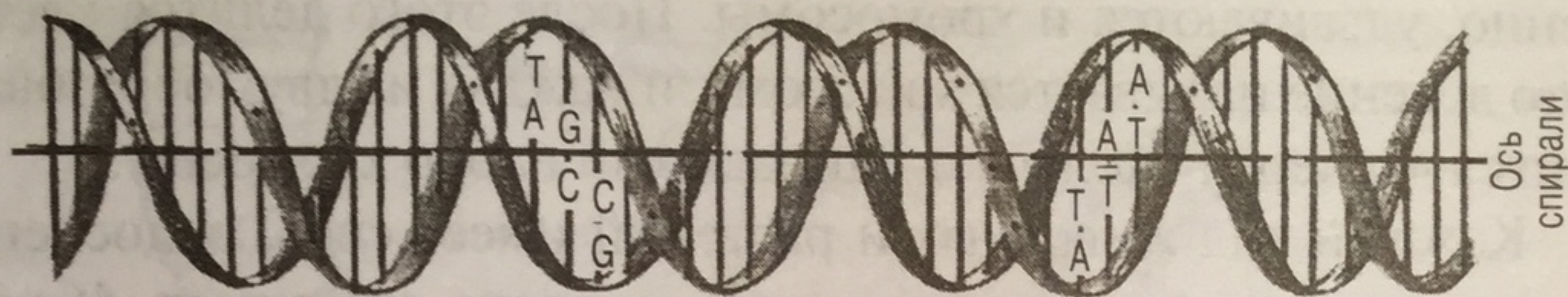


Рис. 1.2. Строение молекулы ДНК (двойная спираль).

— образуются две похожих спирали (рис. 1.3). Это явление лежит в основе размножения клеток и передачи по наследству разнообразных признаков.

Состав ДНК в данном организме постоянен, однако молекулы ДНК изредка могут претерпевать изменения — изменяется тот или иной нуклеотид, выпадают (или вставляются) кусочки разной длины, переворачивается какой-то фрагмент внутри молекулы. Такие изменения называются мутациями. Они, так или иначе, отражаются на внешнем виде организма или на процессах обмена веществ, в нем происходящих.

В клетке молекулы ДНК, соединяясь со специфическими белками, так называемыми гистонами и кислыми белками, образуют структуры, называемые хромосомами. Эти хромосомы можно увидеть в микроскоп. Когда удваивается ДНК, естест-

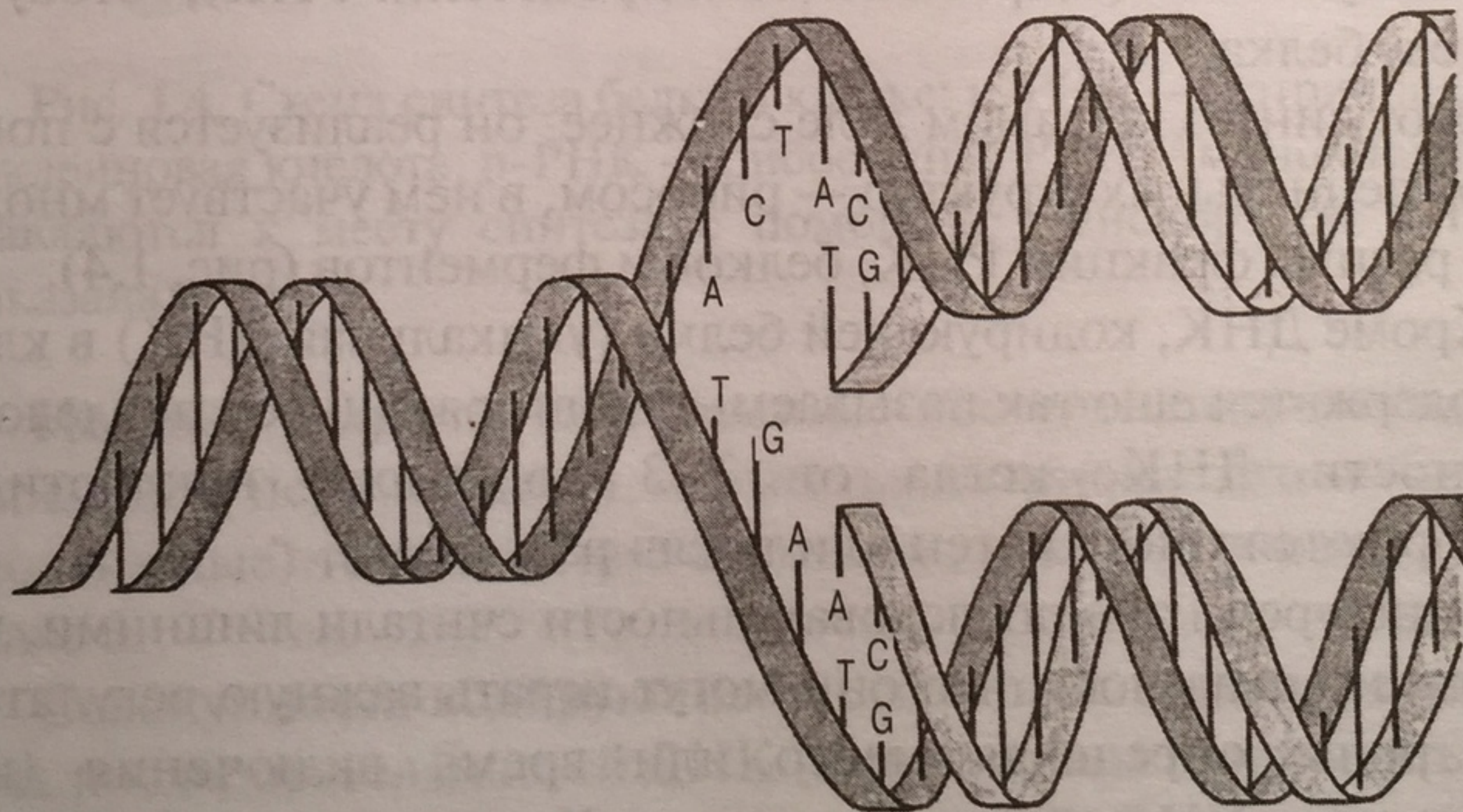


Рис. 1.3. Удвоение ДНК. В левой части молекулы цепи еще не разошлись и образуют как бы ствол. Отходящие от него ветви служат матрицами для образования новых цепей. При этом копировании аденин (А) спаривается с тиминном (Т), а гуанин (G) — с цитозином (С).



венно, удваиваются и хромосомы. После этого делится клетка (это деление называется митозом), и каждая из двух образовавшихся «дочерей» получает одинаковый набор хромосом.

Каждый вид животных и растений имеет свое, видоспецифическое количество хромосом. У человека, например, 46 хромосом — 23 материнских и 23 отцовских. При созревании половых клеток (мужских — сперматозоидов и женских — яйцеклеток) в результате особого вида деления, так называемого мейоза, количество хромосом уменьшается ровно в два раза.

В процессе оплодотворения половые клетки сливаются, и число хромосом восстанавливается — 23 хромосомы попадают в оплодотворенную яйцеклетку (зиготу) от отца и 23 хромосомы — от матери.

Кодирующая специфику белков ДНК, однако, не сама их синтезирует. От одной из цепочек ДНК передается информация в виде последовательности нуклеотидов специальному посреднику — молекуле рибонуклеиновой кислоты (РНК), и та, как типографская матрица, штампует специфические белки. РНК, синтезированная на ДНК-матрице, выбрасывает последовательности, соответствующие интронам, а экзонные последовательности соединяются вместе и формируют зрелую матричную РНК (созревание, или процессинг РНК), готовую к синтезу белка.

Этот синтез на самом деле сложнее, он реализуется с помощью специальных структур — рибосом, в нем участвует множество разных фракций РНК, белков и ферментов (рис. 1.4).

Кроме ДНК, кодирующей белки (уникальная ДНК) в клетке содержатся еще так называемые повторяющиеся последовательности ДНК, когда от 2—3 до тысяч нуклеотидов повторяются много сотен или тысяч раз.

Одно время эти последовательности считали лишними, мусором, но оказалось, что они могут играть важную регуляторную роль, определяя место или время включения (или выключения) соседнего с ними гена. Количество и расположение этих последовательностей являются видоспецифическими, их изменения в результате мутации могут привести к возникновению некоторых болезней, а иногда иметь эволюционное значение.



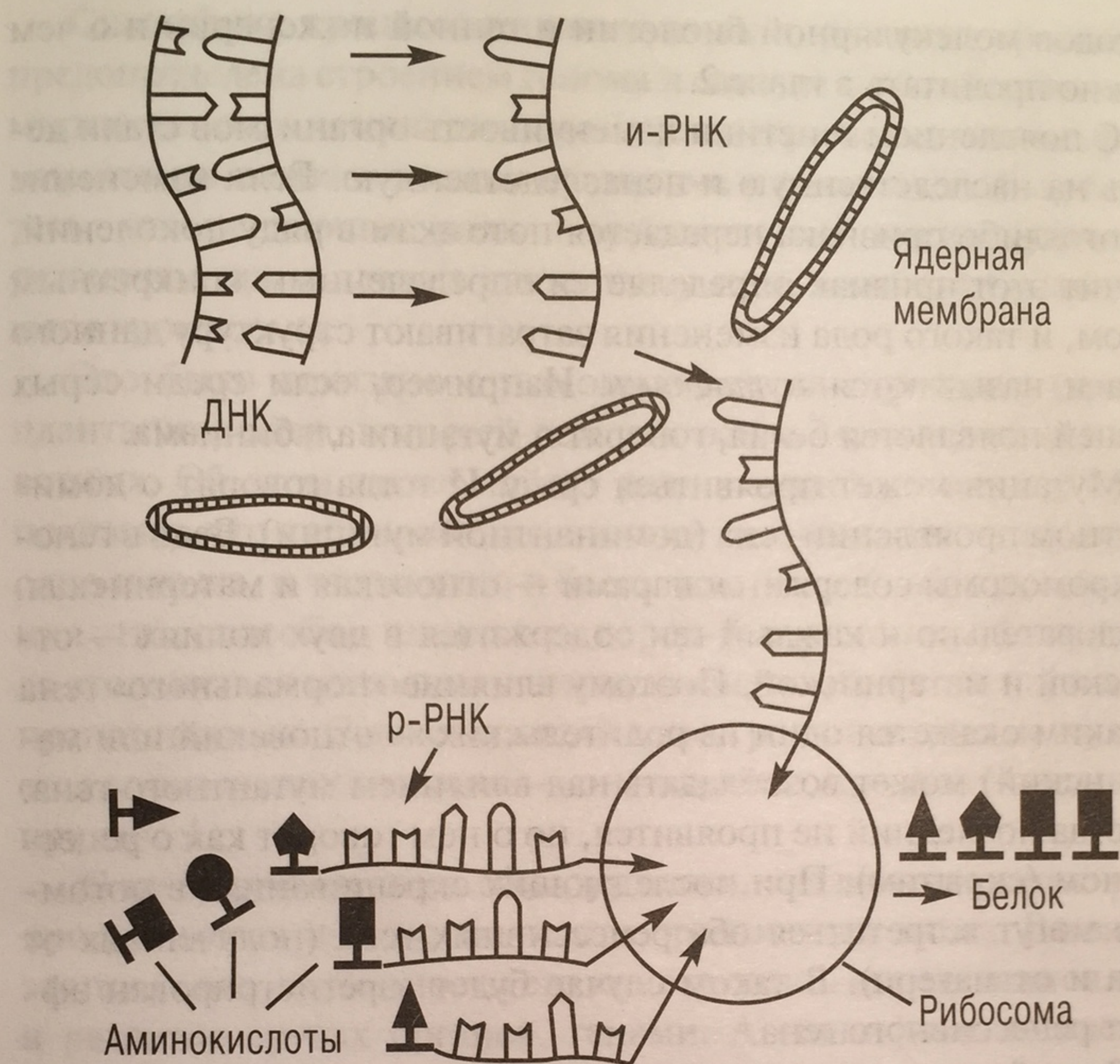


Рис. 1.4. Схема синтеза белка в клетке: и-РНК — матричная рибонуклеиновая кислота, р-РНК — рибосомная РНК. Аминокислоты доставляются к месту синтеза с помощью транспортной РНК (не показана).

Недавно открыты своеобразные последовательности ДНК, способные перемещаться, «прыгать» по геному. Это мобильные (подвижные) генетические элементы, о которых рассказано в главе 3.

Совокупность кодирующих и связанных с ними регуляторных последовательностей ДНК (генов) принято называть гено-типом, а совокупность всей клеточной ДНК — геномом. Внешний вид организма обозначают термином фенотип.

В настоящее время у ряда видов, включая человека, стала известной (расшифрована) полная последовательность нуклеоти-дов генома, что произошло благодаря внедрению в биологию



методов молекулярной биологии и генной инженерии и о чем можно прочитать в главе 2.

С появлением генетики изменчивость организмов стали делить на наследственную и ненаследственную. Если изменение какого-либо признака передается потомкам в ряду поколений, значит этот признак определяется определенным конкретным геном, и такого рода изменения затрагивают структуру данного гена и называются *мутациями*. Например, если среди серых мышей появляется белая, говорят о мутации альбинизма.

Мутация может проявиться сразу. И тогда говорят о доминантном проявлении гена (доминантной мутации). Ведь в геноме хромосомы содержатся парами — отцовская и материнская. Следовательно и каждый ген содержится в двух копиях — отцовской и материнской. Поэтому влияние «нормального» гена (а таким окажется один из родительских — отцовский или материнский) может возобладать над влиянием мутантного гена. И тогда последний не проявится, но о нем говорят как о рецессивном (скрытом). При последующих скрещиваниях в потомстве могут встретиться оба рецессивных гена (полученных от отца и от матери). В таком случае будет зарегистрирован эффект рецессивного гена.

Разработка молекулярно-генетической и генно-инженерной техники, а также широкое использование в генетике экспериментально-эмбриологических методов (трансплантация ядер, трансгенные и химерные животные и пр.) в значительной степени облегчили работу по исследованию функций генов в онтогенезе.

Действительно, сейчас расшифрован, «прочитан» геном многих организмов. Поэтому, когда по появлению мутации (изменению внешнего признака — форма носа, цвет глаз и пр., — или биохимического — активность фермента, отсутствие какого-либо белка) находят какой-то новый ген и локализуют его в определенном месте определенной хромосомы (это делается с помощью скрещивания нормальных и мутантных особей и последующего анализа потомства), то можно из «банка» ДНК данного организма получить именно ту последовательность нуклеотидов, которая соответствует данному гену. И которую можно детально анализировать.



Специфика процесса индивидуального развития организма predetermined строением генома и связана с взаимодействием многих генов, о чем так же повествуется в разделах книги о формировании плана строения организма в онтогенезе. Вы убедитесь, что решающая роль в «руководстве» индивидуальным развитием принадлежит клеточному ядру, в котором размещаются хромосомы.

Это было доказано с помощью метода пересадки (трансплантации) ядер, который лежит в основе клонирования животных. Об этом также пойдет речь в нашей книге, где будет показано, что клонирование и точное копирование — далеко не одно и то же, и что наивно и бессмысленно ожидать размножения этим способом гениев или коров-рекордисток, ибо придется столкнуться не только с этическими, но и с чисто научными препятствиями. Существующий метод размножения не нуждается в усовершенствовании — он надежнее, предпочтительнее и приятнее!

С течением времени обнаружилось, что влияние генов распространяется и на особенности организации мозга. Развитие этого органа, особенности его конструкции, определяются, как и развитие других органов, генами. А специфика поведения разных объектов, в том числе и человека, зависит от тех связей между нервными клетками, которые устанавливаются в ходе развития мозга под контролем соответствующих генов. Поэтому-то наука генетика обретает еще и социальное звучание с многочисленными дискуссиями, и эту проблему мы также не обошли вниманием в нашей книге.

Прогресс в области генетики, ее контакты с молекулярной биологией позволили приоткрыть завесу таинственности и еще над одной важнейшей проблемой — проблемой появления человека на Земле. Новые биотехнологии проложили дорогу для внедрения достижений генетики в медицину и сельское хозяйство, о чем поведают разделы книги, посвященные трансгенозу и программе «Геном человека». Мы надеемся, что чтение этой книги позволит читателям узнать об основных достижениях современной генетики и понять ее значение в развитии естествознания. По-видимому, не случайно эту науку называют среди лидеров естествознания XXI-го века.



# ГЛАВА 1

## НЕМНОГО ИСТОРИИ. ОТКУДА ПОШЛА ГЕНЕТИКА

На пороге грядущего тысячелетия задаешь себе вопрос, а чем, собственно, славен был XX-й век, свидетелями каких событий довелось, а то и посчастливилось, нам стать? Одно можно сказать твердо: XX-й век был веком науки, ее невиданно быстрого развития и торжества. Человеческий разум раскрыл в науке свои и самые высокие, и самые низменные качества, преобразил все сферы нашего бытия, создав и невиданно комфортные условия жизни, и чудовищные средства уничтожения. В муках рождены были и творения высокой духовности, одним из примеров которой и предметом нашей национальной гордости является российская философия, и маразматическая идеология тоталитаризма, воплощенная на практике в миллионы человеческих жертв.

Познание Мира, проникновение в самые сокровенные тайны Бытия развивались вширь и вглубь, а аналитические ухищрения ученых достигли таких высот, что неизбежным стало все нарастающее дробление некогда единой науки на множество стволов, ветвей и веточек, так что порою даже те, кто работает в смежных областях знания, с трудом понимают друг друга.

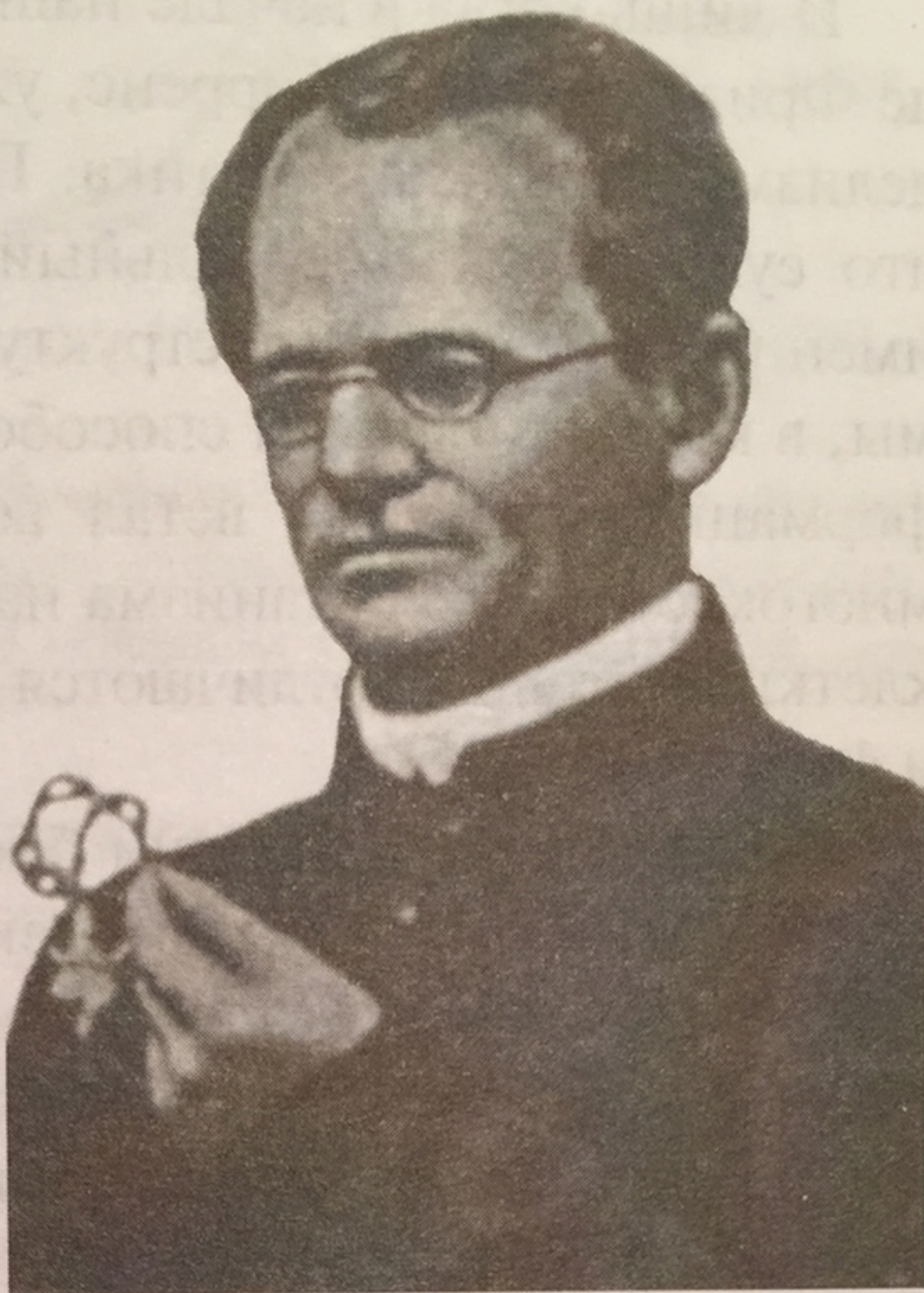
Но есть науки, которые всем интересны и которые все стараются хоть немножечко понять. Среди таких наук выделяются физика и биология, а в ряду биологических ветвей особенно привлекательна своей юношеской дерзостью генетика. Это такая наука, которая стремится понять, почему дети похожи на своих родителей, и как они наследуют самые разнообразные



Рис. 1.5. Грегор Мендель.

Чешский монах. Основоположник генетики. Открыл знаменитые законы, отражающие зависимость особенностей потомства от скрещивания различающихся по тем или иным признакам растений.

свойства своих пап и мам. Вспомним хотя бы знаменитый подбородок Габсбургов, семь поколений музыкантов Бахов, гемофилию царевича Алексея... Генетика — наука молодая, хотя «ростки» ее можно заприметить уже в Библии: «Не может дерево доброе приносить плоды худые, ни дерево худое приносить плоды добрые» (от Матфея, 7.18).



Отцом генетики принято считать чешского монаха Грегора Менделя (рис. 1.5), в тиши монастырского сада открывшего основные законы этой науки почти 140 лет назад. Но был у генетики и «дед» (а может быть, правильнее сказать «прадед»), который жил в далеком IV-м веке н. э. Звали его Аврелий Августин. И был он не только епископом и одним из самых почитаемых отцов Церкви, но и весьма наблюдательным и очень любопытным человеком... Разводил рыбок и приучал их брать корм в определенном месте аквариума. Заметил, что есть «умные» рыбки, которые быстро обучаются, и «глупые», которые плохо соображают. Но самое интересное наблюдение Августина касалось как раз того явления, которое мы называем наследственностью — потомки рыбок обучались точно так же, как и их родители, от «умных» получались «умные», от «глупых» — «глупые». А это уже генетика! Но Аврелий Августин намного опередил время — интерес к наследственности пробудился в науке где-то в 18-м веке, а Мендель родился спустя 14 веков после Августина. Но на законы Менделя сначала вообще не обратили внимания — слишком многое привычное, вошедшее в плоть и кровь естествоиспытателей, они ломали.



И лишь когда в начале нашего века его «переоткрыли» Гуго де Фриз, Чермак и Корренс, уже по-настоящему возник «менделизм», возникла генетика. Появилось представление о том, что существует материальный носитель наследственности, а именно, определенные структуры клеточного ядра — хромосомы, в которых особым способом записана наследственная информация. Сразу же встал вопрос: почему во всех клетках многоклеточного организма набор хромосом одинаков, а сами клетки разительно отличаются друг от друга по своей структуре и функции?

Выдающийся немецкий биолог Август Вейсман (рис. 1.6.) еще в конце позапрошлого века пытался построить стройную схему, с помощью которой удалось бы объяснить этот парадокс. Он полагал, что в процессе индивидуального развития следует различать два типа клеточных делений — равнонаследственное и неравнонаследственное. При втором типе делений наследственное вещество распределяется по дочерним клеткам неравномерно, и именно это создает различия между ними и лежит в основе гетерогенизации зародыша.

Следовательно, по Вейсману, возникающие в ходе развития организма различия между клетками обуславливаются сортировкой наследственных единиц (детерминантов). Эти единицы распределяются неравномерно по различным клеткам и определяют их специализацию. Только половые клетки имеют полный набор детерминантов, а потому они оказываются способными развиваться в целый организм. Так родилась теория зародышевого пути, согласно

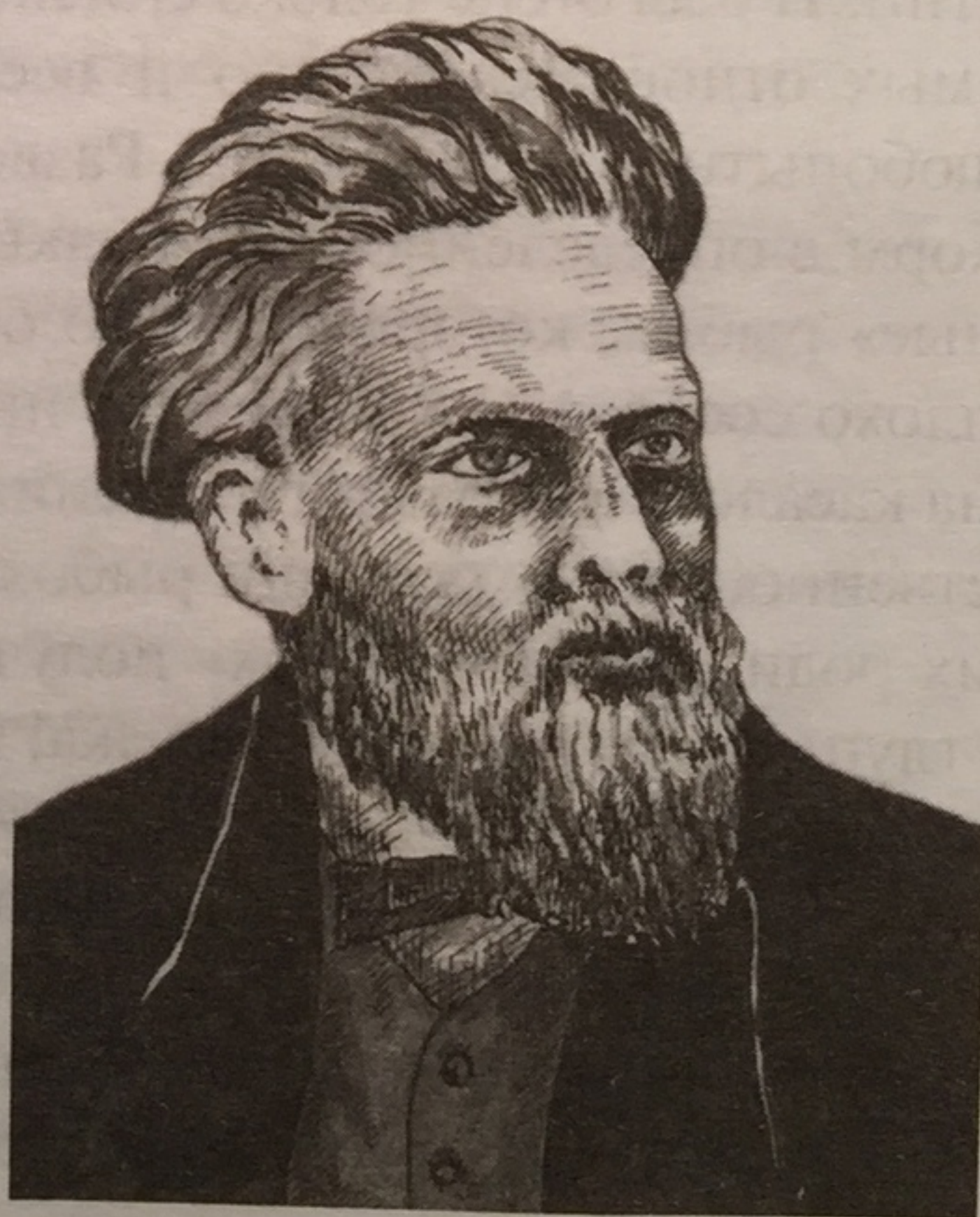


Рис. 1.6. Август Вейсман.

Немецкий биолог. Выдвинул концепцию о разделении развивающегося организма на соматический и зародышевый пути и о неравнонаследственном делении клеток как основе клеточной дифференцировки.



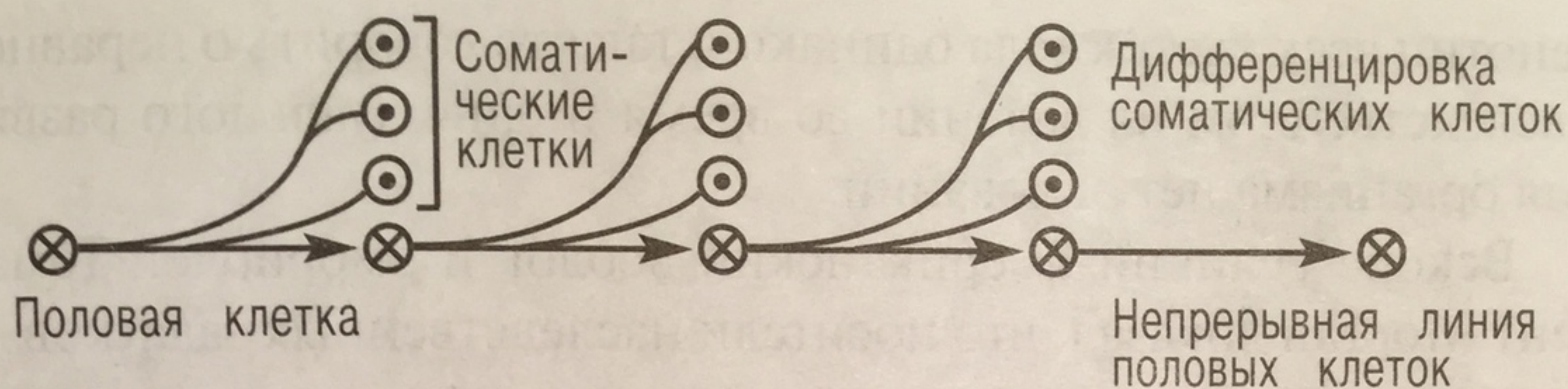


Рис. 1.7. Схема, отражающая вейсмановскую концепцию зародышевого пути. Развивающееся яйцо дает начало дифференцированным клеткам тела (соматический путь) и половым клеткам (половой, или зародышевой путь).

которой уже в ходе первого деления клетки подразделяются на зародышевый путь, где сохраняется полный набор детерминантов, и соматический путь, где детерминанты специфически распределяются между различными соматическими клетками (рис. 1.7).

Обстоятельно изученное Теодором Бовери в конце XIX-го века развитие полового зачатка у аскариды гармонировало с взглядами Вейсмана. Зародышевые клетки аскариды уже на ранних стадиях развития можно отличить от соматических клеток, поскольку ядра зародышевых клеток получают полные копии всего хромосомного материала, тогда как хромосомы, содержащиеся в ядрах соматических клеток, лишены своих концов.

Бовери обнаружил, что диминуция (уменьшение количества) хроматина складывается из двух процессов — фрагментации хромосом и отбрасывания их концов. Процесс этот начинается со второго деления дробления и повторяется каждый раз, когда принадлежащая к половому пути клетка отделяет соматическую клетку. Таким образом, хромосомы зародышевых клеток *Ascaris* представляют собой комплексные образования, и часть из входящих в их состав хромосом не участвует в развитии соматических органов и тканей.

Однако подобный способ разделения полового и соматического пути встречается очень редко, в большинстве случаев это разделение, хотя и регистрируется чрезвычайно рано в эмбриогенезе, но не сопровождается диминуцией хроматина. Тончайшая структура хромосом в соматических клетках, как правило, не претерпевает существенных изменений и, следовательно,



генотип всех клеток тела одинаков, так что говорить о неравно-наследственном их делении во время индивидуального развития организма нет оснований.

Вскоре великий американский зоолог и эмбриолог Томас Гент Морган доказал, что носители наследственных задатков — гены «привязаны» именно к хромосомам, и создал тем самым хромосомную теорию наследственности.

С тех пор генетики многое узнали, добились фантастических успехов и в теории, и на практике, вывели множество пород животных и сортов растений, обнаружили наследственные болезни человека, а иногда, поняв их механизмы, научились лечить, «придумали»; наконец, генную инженерию и стали производить такие химеры, которые вызвали беспокойство «зеленых», а то и необоснованные призывы запретить эту самую генную инженерию.

Одна из основных проблем генетики с самого момента ее зарождения и развития заключалась в том, каким образом при идентичном наборе генов во всех клетках организма формируется клеточное разнообразие и морфофункциональная специализация тканей и органов.

Начиная с 20—30-х годов, сложилось две «модели» объяснения этого феномена.

Первая из них сформулирована Морганом, который полагал, что, несмотря на одинаковый набор генов, в клетках многоклеточного организма, расположенных в разных частях развивающегося зародыша и в разные моменты их дифференцировки функционируют разные гены, потому-то они и приобретают сначала химическое, а затем и морфологическое своеобразие (рис. 1.8А, схема Моргана).

Вторую гипотезу выдвинул Гольдшмидт. Он предположил, что во всех клетках одинаково работают все гены, но их продукты испытывают разную судьбу в разных частях зародыша. Именно там они подвергаются селективному отбору, так что наблюдается не дифференциальная активность генов в разных клетках, а дифференциальное функционирование их продуктов (рис. 1.8Б).

Если перевести взгляды Моргана и Гольдшмидта на современный язык, то можно сказать, что Морган говорил о диффе-



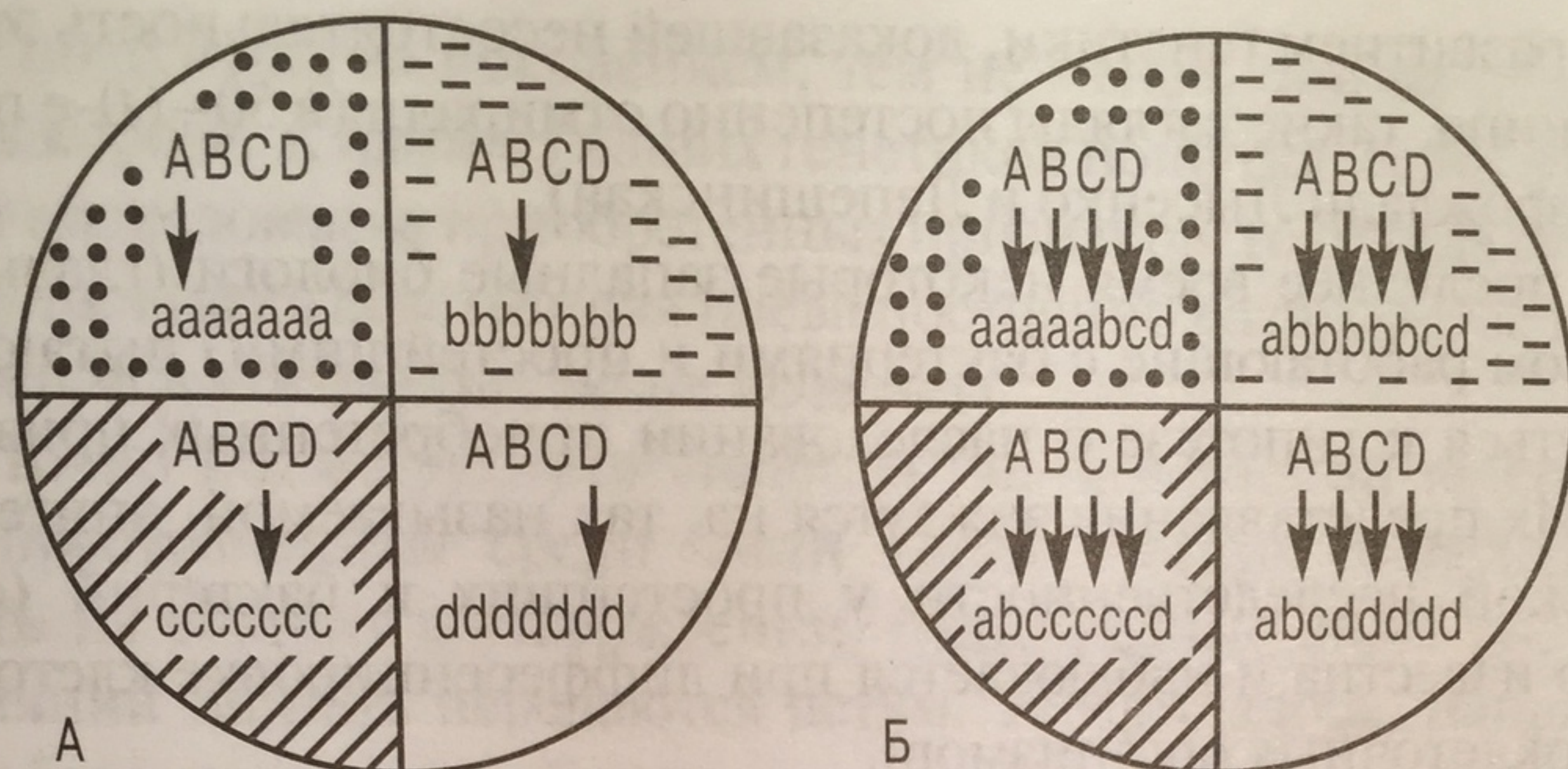


Рис. 1.8. Схема, иллюстрирующая гипотезы Моргана (А) и Гольдшмидта (Б). А, В, С, D — гены, а, б, с, d — геноконтролируемые продукты. Различным способом заштрихованные секторы — схематически представленные участки зародыша, дифференцирующиеся в разных направлениях.

ренциальной активности генов, или о транскрипционном уровне регуляции регионализации эмбрионов, а Гольдшмидт — о дифференциальной экспрессии генов и о трансляционном и посттрансляционном уровне регуляции процессов гетерогенизации развивающихся зародышей.

С появлением генетики было покончено с расхожим обывательским представлением, будто приобретенные в процессе жизни признаки передаются по наследству потомкам. Выдающийся немецкий биолог Август Вейсман на протяжении многих поколений отрубал крысам хвосты. Однако в потомстве экспериментальных животных хвост не укорачивался.

Его результаты были дополнены и многочисленными другими фактами, отвергавшими наследование приобретенных признаков. Однако же, в СССР в 30—50-е годы эти представления были воскрешены и использовались для распространения ламаркистских взглядов (по имени Ламарка — выдающегося ученого 18-го — начала 19-го века, использовавшего эти представления для построения эволюционного учения), привлекаемых для марксистской идеологии и объяснявших эволюционный процесс наследованием приобретенных признаков, чтобы залатать существовавшие в эволюционной концепции дыры.



С развитием генетики, доказавшей несостоятельность этого принципа, такие взгляды постепенно отмирали (в 50—60-е годы их возрождали Лысенко и Лепешинская).

В последнее время некоторые западные биологи (главным образом работающие с бактериями и простейшими) пытаются вернуться к гипотезе о наследовании приобретенных признаков. Их представления зиждутся на, так называемой, эпигенетической наследственности у простейших и бактерий (она давно известна и наблюдается при дифференцировке клеток у многоклеточных организмов).

В действительности подобные взгляды основаны на непонимании тех понятий, с которыми оперируют авторы. Ведь о наследовании приобретенных признаков можно говорить только тогда, когда речь идет об организмах, в которых клетки разделены на соматические и половые, и когда признак, приобретенный первыми, неведомым образом передается и закрепляется в геноме вторых.

Например, если фанат бодибилдинга с помощью специальных упражнений нарастит свои бицепсы до невиданной величины, то в согласии с неоламаркистскими взглядами геном его половых клеток должен каким-то образом об этом узнать и записать, тогда у потомков данного субъекта подобные мышцы должны появиться без всякой тренировки.

Пока существование подобного механизма не просматривается. Более того, прекращение упражнений приведет к тому, что мышцы вернутся к своему «дряблему» состоянию. Следовательно, даже собственный их генетический аппарат не помнил о приобретенных изменениях! Что уж тут говорить о геноме половых клеток! Ссылки на генетический импринтинг неправомерны — с одинаковым успехом обычные мутации можно назвать наследованием приобретенных признаков. Организм ведь их «приобрел»!

Иными словами, хотят того или нет новые ламаркисты (скорее всего не хотят!), последовательное проведение в жизнь их точки зрения прямой дорогой ведет к отрицанию основных постулатов современной генетики, т. е. к лысенковщине, к совсем другой парадигме, не имеющей каких-либо надежных экспериментальных оснований. Более того, Вейсман рубил мышам хво-



сты поколение за поколением, тем не менее, они не становились короче. А один из наших генетиков пошутил: если существует наследование приобретенных признаков, то откуда берутся девушки (ведь девственная плева постоянно разрывается из поколения в поколение, но не исчезает).

Точно так же рухнули «теории» так называемой телегонии, распространенные среди части «практических разведенцев». Суть их состоит в утверждении, будто разные виды внешних влияний на мать передаются детям. Утверждалось, например, что беременная мать, будучи поражена необычным или раздражающим зрелищем, передает ребенку соответствующие впечатления. Заводчики и любители отмечали, будто если чистокровные животные (большая часть примеров приводилась из жизни лошадей и собак) были ранее спарены с нечистокровными производителями, то в последующем их потомстве будут сохраняться следы первых родов, т. е. нечистокровное. Генетики провели строгие эксперименты по проверке этого пред-

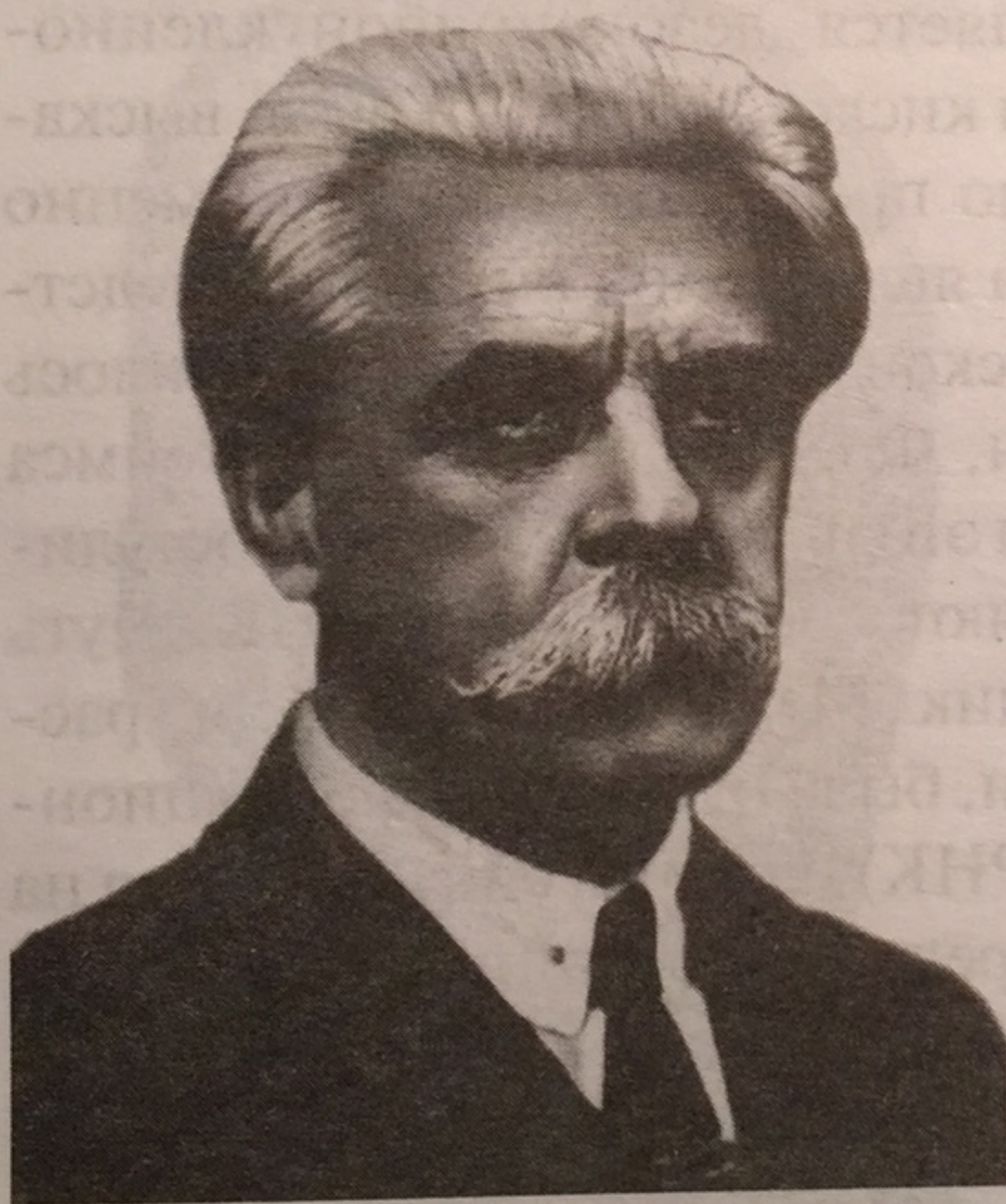


Рис. 1.9. Николай Константинович Кольцов. Российский биолог, основатель Кольцовской Школы. Предсказал современные модели организации генетического материала.

положения — Иверт и Белл на лошадях и собаках, Майнот на морских свинках, Морган на мышах. Результаты этих экспериментов продемонстрировали, что представление о телегонии является заблуждением.

В 30-е годы российские ученые школы Н. К. Кольцова — С. С. Четвериков, Ф. Г. Добжанский (в последующем эмигрировавший в США) и Н. П. Дубинин заложили основы популяционной генетики, позволившей изучать поведение генов в сообществах животных и растений, а Н. В. Тимофеев-Ресовский создал радиационную генетику.



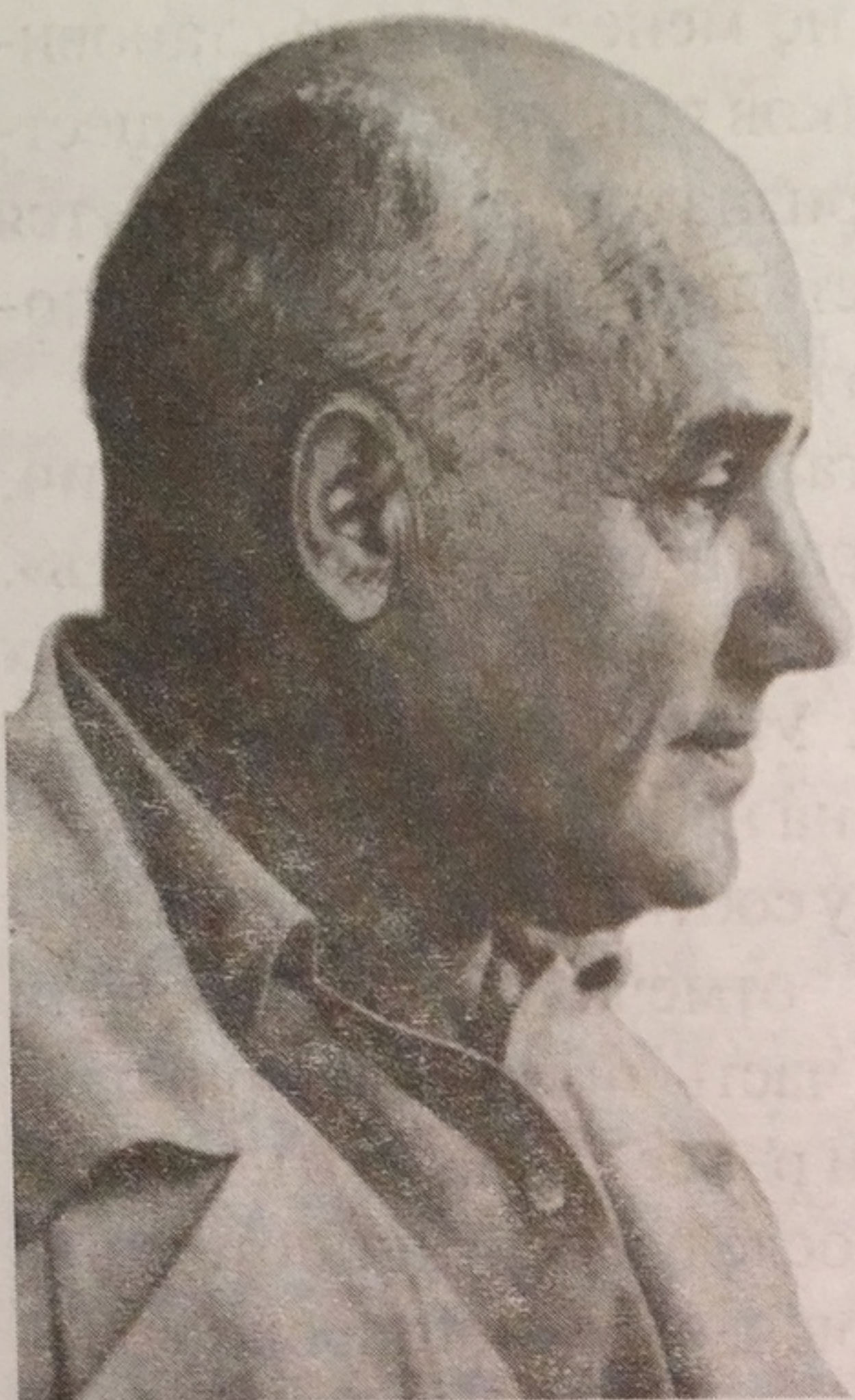


Рис. 1.10. Дубинин Николай Петрович.

Открыл вместе с А. С. Серебровским тонкую структуру гена.

Исторической вехой в биологии явилось открытие Розалинды Франклин, Френсиса Крика и Джеймса Уотсона, доказавших в 50-е годы это предположение и постулировавших, что гены представляют собой участки ДНК. Чуть позднее американский биохимик Маршалл Ниренберг расшифровал код наследственности, была открыта информационная рибонуклеиновая кислота (РНК), которая синтезируется на ДНК, комплементарна ей и передает записанную в ДНК информацию белку, штампуемому на РНК, как на матрице.

1961 год ознаменовался еще одним выдающимся открытием: Франсуа Жакоб и Жак Моно выяснили, как регулируется активность генов у бактерий, что нашло свое отражение в знаменитой схеме Жакоба и Моно.

Американский генетик и эмбриолог Клемент Маркерт открыл в конце 50-х годов, что каждый фермент представлен в организме не одной, а многими фракциями и разработал метод

Школа Томаса Гента Моргана в США (Меллер, Стертевант, Бриджес) составила подробные карты расположения генов на хромосомах дрозофилы, что обеспечило возможность изучения законов поведения и взаимодействия генов.

В 40–50-е годы генетики стали использовать в своей работе биохимические методы, появился тезис Бидла и Тэйтума — «один ген — один фермент». В опытах по трансформации бактерий, проведенных О. Эйвери, К. Мак-Леодом и М. Мак-Карти было показано, что трансформирующим агентом у пневмококков является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), и было высказано предположение, что именно она является носителем наследственной информации.



определения этих фракций. Поскольку процесс образования фракций контролируется генетически, появилась возможность косвенно оценивать активность соответствующих конкретных генов по активности контролируемых ими фракций ферментов. Метод Маркерта получил быстрое распространение по всему миру, включая и Россию, где он был успешно развит в Институте общей генетики РАН (лаборатория Ю. П. Алтухова) и в Институте цитологии и генетики Сибирского Отделения РАН (лаборатория Л. И. Корочкина).

К революционизирующим преобразованиям генетики привело использование в этой науке методов молекулярной биологии, позволившее обнаружить сложную тонкую структуру гена, постулированную еще в 30-е годы российскими генетиками Н. П. Дубининым и А. С. Серебровским.

В 70-е годы были разработаны векторы, способные включать в себя чужеродную ДНК, появилась генная инженерия, позволившая манипулировать с молекулами ДНК. В 1978 г. группой Т. Маниатиса были созданы первые геномные библиотеки — наборы фрагментов ДНК, заключенные в тот или иной вектор (фаг или плазмиду) и в совокупности представляющие весь геном конкретного вида животных или растений.

Тогда же российскими биохимиками Вячеславом Василенко, Евгением Свердловым и Андреем Мирзабековым была поставлена проблема определения последовательностей нуклеотидов в ДНК, что привело в конечном итоге к появлению методов секвенирования ДНК, разработанных Ф. Сенгером, а также Максамом и Гилбертом. Это послужило

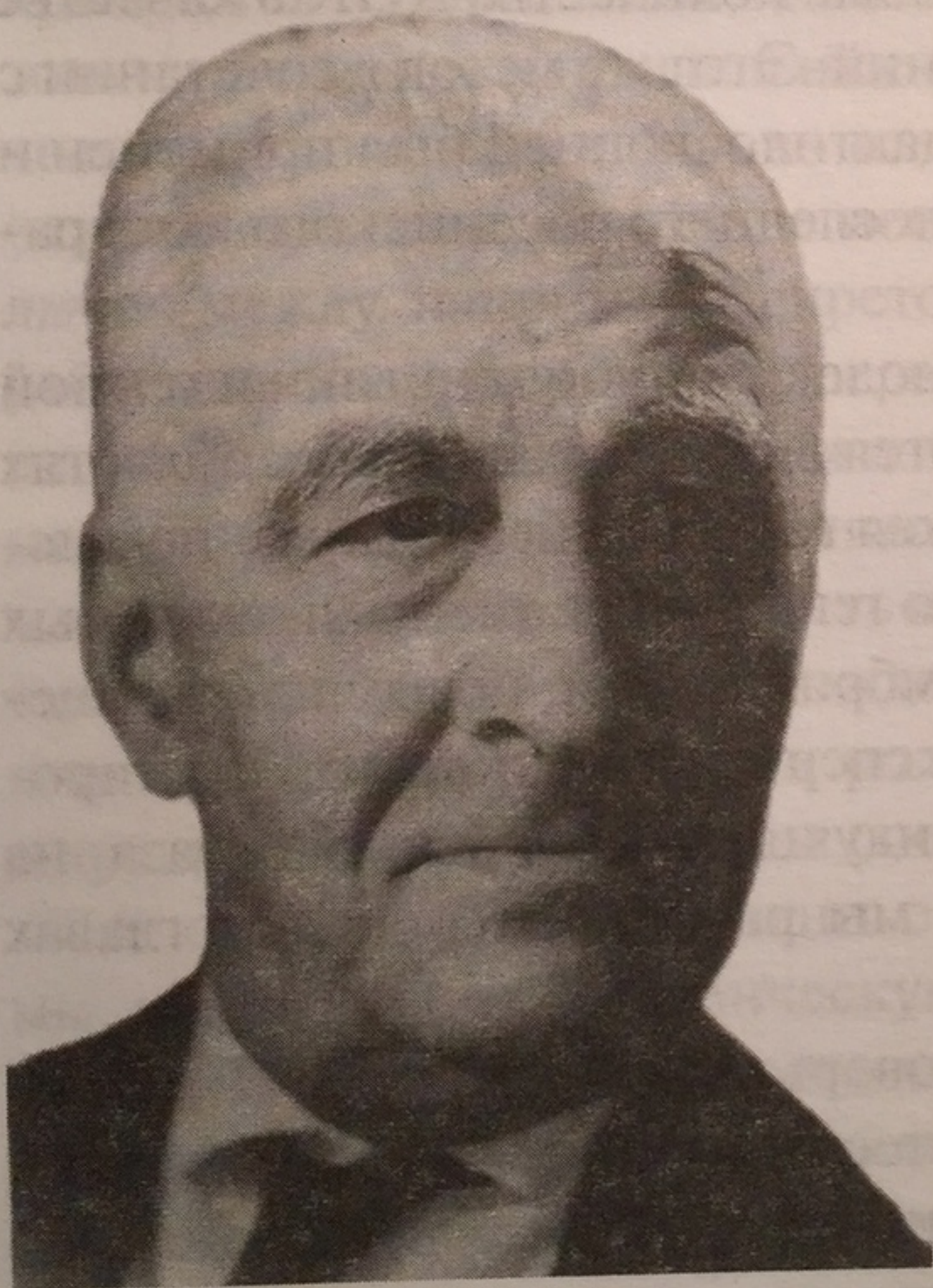


Рис. 1.11. Тимофеев-Ресовский Николай Владимирович.

Создатель радиационной генетики.

Созданная  
Система №1  
Система восточного округа  
Библиотека №144



началом развития программы «Геном человека», завершившейся недавно расшифровкой генома человека и целого ряда животных и бактерий.

В это же время сложилось представление о нестабильности генома. Впервые об этом заговорила Барбара Мак Клинтон, впоследствии удостоенная Нобелевской премии. Она открыла способность генов «перепрыгивать» с места на место с помощью методов классической генетики на примере кукурузы еще в 30-е годы, а в 1976 г. этот феномен обнаружили у дрозофилы Д. Хогнесс в США и Г. П. Георгиев с В. А. Гвоздевым в России, использовавшие уже методы молекулярной генетики.

В 1979 г. В. Бендер, Д. Хогнесс и П. Спирер разработали метод клонирования ДНК, позволивший выделить и клонировать тысячи различных генов. В 1985 г. К. Мюллис и Р. Санки предложили метод цепной полимеразной реакции (ПЦР), позволяющий синтезировать нужные фрагменты ДНК и многократно умножать количество их копий. Благодаря этому методу стало возможным использовать следовые количества ДНК в качестве улик при раскрытии преступлений. Этот же метод в сочетании с так называемой генетической дактилоскопией был применен и при идентификации останков последнего российского императора Николая II.

В настоящее время методы молекулярной генетики и генной инженерии широко используются в самых различных областях биологии, да и сама классическая генетика без них уже немыслима. Успешное сотрудничество генетиков с учеными смежных специальностей, например, с эмбриологами, позволило осуществить серию замечательных экспериментов, как-то, клонирование млекопитающих или индукция образования глаза на необычном месте, но об этом мы расскажем в других главах этой книги.

И не случайно пошли разговоры о том, что в XXI-м веке произойдет смена лидера в естествознании, и место физики займет генетика. Произойдет ли это, покажет время, но можно не сомневаться — среди биологических дисциплин генетика сохранит свое ведущее положение. Хотя многие полагают, что «становым хребтом» современной биологии является эволюционное учение, по-видимому эта роль все же принадлежит гене-



тике. Действительно, представим себе, что вдруг эволюционное учение будет изъято из биологии. Изменится ли существенно облик этой науки? Нет, в ней просто будет отсутствовать эволюционное учение. Существенный пробел! Но не катастрофический: почти все отрасли биологии останутся на современном уровне. А что если из биологии убрать генетику? Она не просто изменится, она вернется практически на уровень прошлого века! В том числе и эволюционное учение, которое, в общем, ничего не дав генетике, как таковой, само в значительной степени строится в настоящее время на генетических постулатах. Вот почему генетику сравнивают с физикой. Но не только поэтому, есть и другие тому основания.

Одно из них заключается в том, что и физика, и генетика занимают как бы вершинные точки в двух разных, но ключевых направлениях человеческого познания: физика изучает сущность неживой материи, генетика — сущность живой. Перед физиком разверзаются бескрайние просторы Вселенной и открываются удивительные тайны микромира, генетик обнаруживает не менее удивительные причуды в регуляции развития человеческого зародыша, во всех клетках которого содержатся одинаковые гены, но, тем не менее, формируются глубокие различия между, например, секреторной клеткой кишечника, вырабатывающей ферменты, переваривающие пищу, и нервной клеткой, координирующей жизнедеятельность организма, или мышечной клеткой, обеспечивающей его способности к перемещению в пространстве. Есть и еще одна область, где без генетики не обойтись — происхождение разнообразия живого мира в историческом развитии и роль этого разнообразия в живом мире, включая человеческое сообщество.

А коль скоро речь заходит о сущности, возникают проблемы, несущие мировоззренческую нагрузку, граничащие с философскими, а следом за ними и с идеологическими канонами.

Физика с генетикой схожи еще и тем, что среди всех естественных наук именно они пользуются повышенным вниманием философов, а в определенных условиях и идеологических «кругов».

Не случайно В. И. Ленин в своей книжке «Материализм и эмпириокритицизм» писал о «кризисе в современной физике»,



сражаясь с ветряными мельницами выдуманного им «физического идеализма», а сорок лет спустя такую же «лазейку для поповщины» искал в генетических теориях облагодетельствованный Сталиным малограмотный агроном Трофим Лысенко.

Есть несколько аспектов генетики, имеющих выход в социальную и политическую сферы. Связано это с тем, что почти каждое крупное научное достижение может быть обращено как во благо, так и во зло. Вспомним энергию атома, которая может быть употреблена в мирных целях, а может послужить созданию оружия невиданной разрушительной силы, открытие мира микробов, позволившее бороться с заразными болезнями, спасти жизнь миллионов людей, но с другой стороны, позволившее придумать бактериологическое оружие с целью погубить те же миллионы людей.

Вот почему власти столь внимательно поглядывают на генетику, оценивая ее возможность так или иначе вмешаться в отлаженную уже систему общественной жизни и решая, в какой степени можно позволить или запретить это вмешательство. Хорошо известны значительные финансовые вливания в те отрасли генетики, которые приносят пользу сельскому хозяйству или медицине.

Еще лучше известны запретительные меры, принимаемые не только в России, но и во всем мире. У нас в свое время (позорное для страны) запретили генетику в целом, поскольку стояла она костью в горле господствующей идеологии, в Америке хотели запретить генную инженерию, испугавшись, как бы она не создала возбудителей новых и страшных заразных болезней, в ряде стран разрабатываются проекты или принимаются решения о запрете экспериментов по клонированию человека, что, по-видимому, справедливо.

Забвение генетики ведет к тяжким заблуждениям, как в биологической, так и в смежных науках, а порою к искажению духовности, к торжеству обскурантизма и интеллектуальной дикости. Распространение антигенетических представлений опасно для общества, поскольку зачастую вводит его в обман и соблазн, покрывая пеленой лжи истинную картину мироустройства. Потому-то мы считаем необходимым ознакомить читателей с современным состоянием генетики, с основными



проблемами, которые она решает в настоящее время и с тем значением, которая она приобретает в связи с общим историческим развитием человечества.

## ЛИТЕРАТУРА

*Бабков В. В.* Московская школа эволюционной генетики.

М. Наука. 1985.

*Володин Б.* Мендель. М. Мол. гвардия. 1968.

*Гайсинович А. Е.* Зарождение и развитие генетики.

М. Наука. 1988.

*Жимулев И. Ф.* Общая и молекулярная генетика.

Новосибирск. НГУ. 2002.

*Корочкин Л. И.* В лабиринтах генетики.

— Новый Мир, № 4. 1999.

*Морган Т.* Экспериментальная зоология.

М. Типография Мошкина. 1909.

*Сойфер В. Н.* Власть и наука. М. Лазурь. 1980.

*Соколова К. Б.* Развитие фенотипики в первой половине

XX века. М. Наука. 1998.

*Филипченко Ю. А.* Эволюционная идея в биологии.

М. Наука. 1977.



## ГЛАВА 2

# ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Весной 2000 года в канадском городе Ванкувере открылась престижная научная конференция. Сотни ученых из десятков стран собрались для того, чтобы подвести итоги работы по начатому 10 лет назад проекту расшифровки полной последовательности нуклеотидов генома человека. Конференция должна была сообщить миру сенсационную новость — усилия международного научного сообщества увенчались успехом и геном человека прочтен. Однако всех опередил Крейг Вентер, глава частной американской биотехнологической компании «Селера». За день до начала конференции он выступил перед прессой с сообщением о расшифровке генома человека, осуществленной «Селерой». Участники конференции были в ярости. В своих дискуссиях они ни разу не упомянули имени Вентера. Акции компании «Селера» за один день поднялись в цене на 25%.

Международную научную программу «Геном человека» сравнивают по масштабам финансирования с космическими проектами, а по научной значимости для биологии — с открытием периодического закона для химии. Это самый крупный биологический научный проект за все время существования науки, привлекающий постоянное внимание прессы и общества. Определение полной последовательности нуклеотидов генома человека называют то гигантским научным прорывом, то чисто коммерческой акцией, которая не имеет практического значения для большинства людей. В чем же смысл полученной информации, и чем она может быть полезна обществу в целом?



Какие новые знания стали доступны? Когда можно ожидать практической отдачи от вложенных в науку средств? Как организованы такие суперсовременные научные исследования?

Проект «Геном человека» был начат в США в 1988 г. по инициативе лауреата Нобелевской премии Джеймса Уотсона, а в России — в 1989 г. по инициативе академика Александра Александровича Баева. Целью первого этапа проекта было определение полной последовательности нуклеотидов генома человека. Этот этап был завершен к концу 2000 года. Данные исследований генома получили приложение в самых разных областях науки и практики — от медицины до истории и лингвистики.

Установление структуры и функций генов позволяют понять молекулярные основы влияния наследственности на здоровье человека. По полной последовательности генома найдены новые гены, представляющие мишени для лекарственных препаратов. Выявление каждого из них представляет большую коммерческую ценность для фарминдустрии. Развитие исследований генома ведет к созданию принципиально новых средств диагностики и лечения.

Изучение генетических различий людей, относящихся к разным расам и этническим группам, внесло значительный вклад в реконструкцию истории формирования народов и происхождения человека как биологического вида, а сравнение геномов разных организмов привело к пересмотру представлений о происхождении и эволюции жизни на Земле. Даже столь далекая от генетики наука, как лингвистика, не осталась в стороне. Генетические данные показали родство групп людей, говорящих на языках, общее происхождение которых лингвисты предполагали, но доказать не могли.

Бурное развитие геномных исследований стало возможно благодаря междисциплинарной и международной интеграции науки.

### **Структура генома и генов человека**

Геномом (от слов ген + хромосома) называется совокупность всей наследственной информации организма. Размер генома человека составляет 3 миллиарда пар нуклеотидов



(нуклеотиды — составляющие ДНК, кодирующие последовательность аминокислот в белках). Именно таков суммарный размер молекул ДНК, передаваемых ребенку каждым из родителей. Внутри клетки молекулы ДНК свернуты и упакованы в хромосомы. Полный набор хромосом у человека состоит из 23 пар, при этом одна из хромосом в паре получена от матери, вторая — от отца.

Последовательность нуклеотидов в молекулах ДНК содержит информацию о структуре молекул РНК: кодирующей белки матричной РНК (мРНК), рибосомной РНК и транспортной РНК, обеспечивающих синтез белка, и еще некоторых других видов, так называемой, некодирующей РНК.

Участки ДНК, с которых считывается РНК, называются генами. Расшифровка полной последовательности нуклеотидов генома человека позволила оценить число генов в геноме. Оно составляет 30—40 тысяч, но точное их число пока не известно. Оценки числа генов, сделанные ранее, на основе других данных, были в 2—3 раза выше. Такое относительно небольшое число генов у человека, всего в 5 раз больше, чем у одноклеточных дрожжей (6000 генов), и всего в два раза больше, чем у мухи-дрозофилы, стало сенсационным открытием для ученых. Можно ли найти в ДНК человека какие-либо особенности, отличающие его от остального живого мира? Есть ли что-нибудь особенное в структуре человеческих генов?

На один ген в хромосоме человека приходится в среднем около 50 тысяч пар нуклеотидов. Самые короткие гены содержат всего два десятка букв-нуклеотидов. К ним относятся, например, гены эндорфинов — синтезируемых в мозге белков, вызывающих ощущение удовольствия. Гены интерферонов — белков, защищающих человека от вирусных инфекций, имеют размер около 700 нуклеотидов. Самый длинный ген, кодирующий один из белков мышц — миодистрофин, содержит 2,5 миллиона букв.

Последовательности ДНК, кодирующие белки, составляют лишь небольшую часть генома человека — около 5%. В отличие от человека и других млекопитающих, у более просто устроенных организмов, таких как бактерии, кодирующие участки занимают основную (80—90%) часть генома. Остальную,



некодирующую ДНК раньше называли избыточной, но со временем стало ясно, что она выполняет важные функции, в том числе содержит информацию о том, как, в каком порядке должны включаться гены.

Большинство генов в каждой клетке «молчит». Набор активных генов различается в зависимости от типа ткани, периода развития организма, полученных внешних или внутренних сигналов. Можно сказать, что в каждой клетке звучит свой аккорд генов, определяя спектр синтезируемых мРНК, кодируемых ими белков, контролируемых ими биохимических реакций и, соответственно, свойства клетки. Во всех клетках человека (кроме эритроцитов, которые в процессе созревания теряют ядро с содержащейся в них ДНК) работают гены, кодирующие ферменты репликации и репарации ДНК, транскрипции, компоненты белоксинтезирующего аппарата (рибосомные белки, рРНК, тРНК, аминокислотсинтетазы), ферменты синтеза АТФ, а также другие компоненты, необходимые для ведения «домашнего хозяйства» клетки.

Заведуют «домашним хозяйством» около одной пятой всех генов. Остальные гены работают только в тех клетках и в те периоды, когда их «включают» предназначенные для них сигналы. Например, гены обонятельных рецепторов работают в клетках обонятельных луковиц, причем в каждой клетке работает один из тысячи генов этого типа. Так что клетка способна распознавать только те компоненты запаха, на которые «нацелен» синтезируемый в ней рецептор. Спектры генов, работающих в клетках разной специализации — обонятельных, иммунных, клетках жировой ткани и т. п. — значительно отличаются. Наиболее сложна и разнообразна работа генов в нейронах головного мозга.

«Включение» и «выключение» генов регулируется специальными последовательностями, расположенными в начале и в конце гена. Эти регуляторные участки определяют в каких тканях, на каких этапах развития и при каких внешних (или, например, гормональных) воздействиях будет работать данный ген.

Регуляторные последовательности находятся не только рядом с генами, но и в участках, содержащих так называемую ретровирусную ДНК — остатки ретровирусных геномов, которые



когда-то встроились в геном человека, утратив часть своих свойств, и теперь переходят в составе генома из поколения в поколение.

Ретровирусы найдены у разнообразных видов позвоночных, от рыб до человека. Некоторые ретровирусы не связаны с какими-либо болезнями, тогда как другие патогенны, такие, как вирус гепатита В и вирус иммунодефицита человека.

Генетический материал ретровирусов состоит из РНК. Во время репликации вирус копирует свой РНК-геном в ДНК, используя особый вирусный фермент — обратную транскриптазу (ревертазу). Вирусная ДНК встраивается в хозяйские хромосомы. Если вирусный геном встраивается внутрь хозяйского гена, это блокирует работу гена. Если участок встраивания находится рядом с геном, то регуляторные элементы вируса могут влиять на работу клеточных генов. Встраивание «чужих» регуляторных последовательностей рядом с генами, отвечающими за чередование фаз деления и роста клетки, приводит к перерождению клетки в раковую. При встраивании генома вируса в зародышевую линию клеток вирусная ДНК наследуется потомками. Большинство вирусных последовательностей попали в геном предков человека десятки миллионов лет назад. За прошедшее время в них накопилось множество мутаций, и они утратили свою патогенность. Часть из них сохранила способность «прыгать» по геному, перенося регуляторные элементы. Эндогенные ретровирусы составляют около 3% ДНК человека. На ретровирусные повторы и повторы других типов в общей сложности приходится до трети генома.

Исследования последних десятилетий показали, что реализация генетической информации гораздо сложнее, чем это представлялось раньше. Прежняя концепция «один ген — один фермент» значительно усложнилась. Один ген может кодировать синтез нескольких белков, порой существенно различающихся по своим функциям.

Это происходит из-за того, что гены человека (так же, как и других эукариотических организмов) имеют сложную структуру. После синтеза РНК, которой предстоит служить матрицей для синтеза белка, претерпевает особую обработку. Некоторые ее участки (их называют «вставочными последовательностями»



или интронами) удаляются, а оставшиеся (их называют экзонами) сшиваются в единую цепь, образуя зрелую мРНК.

Разные экзоны одного гена могут соединяться в различных сочетаниях, благодаря чему один ген может определять синтез нескольких десятков различающихся по структуре белков. Замена в белках разных участков (соответствующих разным экзонам) приводит к изменению функций белка. Весь процесс похож на сборку из конструктора: набор деталей в разных сочетаниях образует разные конструкции.

В среднем в геноме человека на один ген приходится 2-3 белка. Однако за средними числами кроются значительные различия: для некоторых генов старое правило «один ген — один фермент» остается в силе, зато другие кодируют десятки и даже сотни разных белков. За счет этого клетка, не увеличивая числа генов, может менять набор синтезируемых белков, и, следовательно, набор соответствующих им функций.

### **Отличия людей друг от друга на уровне ДНК**

Все люди похожи друг на друга и нуклеотидные «тексты» их ДНК похожи, как и положено представителям одного биологического вида. Похожи, но не идентичны. Генетические тексты двух человек отличаются друг от друга примерно одной «буквой» — нуклеотидом из тысячи. Остальные 999 нуклеотидов у них одинаковы. Конечно же, эти отличия не распределены равномерно в геноме — в некодирующих участках замены нуклеотидов встречаются чаще, чем в кодирующих. Эти различия возникают в результате мутаций, когда вместо одного нуклеотида встраивается другой. Замены нуклеотидов в кодирующих последовательностях могут привести к изменениям структуры белка, губительным для клетки. Если они появляются в клетке, клетка не выживает, и такие мутации не передаются потомству. Впрочем, слабовредные мутации, не очень сильно сказывающиеся на жизнеспособности, могут быть переданы.

Большинство мутаций, по современным представлениям, нейтральны. Распространенные представления о вредности мутаций связаны с тем, что наибольшее внимание привлекают генетические изменения, влияющие на здоровье человека, то есть именно вредные мутации.



В разных участках хромосом скорость накопления мутаций различна. К наиболее часто мутирующим относится ген, кодирующий белок, взаимодействующий с гормоном роста. Мутации, нарушающие работу этого гена, появляются у одного из 100 000 человек. Клетки перестают реагировать на гормон роста, что приводит к развитию заболевания ахондроплазии, одного из видов карликовости. Некоторые различия в ДНК приводят к различию биологических особенностей людей, таких как цвет кожи или особенности обмена веществ, и влияют на свойства характера и интеллекта. Более подробно об этом в других разделах.

Пока люди живут вместе, появляющиеся у них мутации распространяются по всей группе. Если же группы разделились, процесс накопления мутаций идет в них независимо. Многие из них (нейтральные) не отсеиваются отбором и, раз появившись, передаются из поколения в поколение. Мутации накапливаются в ДНК как песчинки в песочных часах. Чем дольше время после разделения групп или видов, тем больше различающихся их мутаций накопится в их ДНК. Метод определения времени расхождения групп по числу различий в их ДНК назвали методом «молекулярных часов». Скорость хода «молекулярных часов» была установлена по скорости изменения ДНК тех видов, время расхождения которых было известно по ископаемым останкам.

«Молекулярные часы» помогли определить дату разделения ветвей человека и обезьян — от 5 до 7 млн. лет назад. До этого палеонтологи полагали, что разделение произошло около 25 млн. лет назад. Однако теперь «молекулярная» датировка является общепринятой. Считается, что предки человека и шимпанзе разделились около 5 млн. лет назад, отделение горилл произошло раньше, и еще раньше, около 10–15 млн. лет назад, отделилась ветвь орангутангов.

Детальные исследования структуры ДНК отдельного человека стали возможны благодаря развитию методов молекулярной генетики. Массовые исследования геномов людей и других организмов связаны с разработкой методов автоматического анализа ДНК и компьютерной обработки данных. К достижениям последних десятилетий относится появление метода



полимеразной цепной реакции. Метод заключается в циклическом синтезе необходимых фрагментов ДНК. Это позволяет быстро нарабатывать нужные для анализа количества ДНК (тысячи или миллионы молекул), даже если в образце присутствует всего несколько исходных фрагментированных молекул. Этот метод позволил «прочитать» даже ДНК из останков неандертальцев, что позволило уточнить картину происхождения вида *Homo sapiens*.

Исследования ДНК представителей разных этнических групп дало возможность прояснить картину формирования и расселения народов и установить время и место существования исходной предковой для современных людей группы. Особенно интересны для реконструкции истории человеческих популяций исследования мужских и женских генетических линий.

### **Адам и Ева**

Для сравнительного исследования генетического родства популяций используют и ядерную ДНК, и ДНК, содержащуюся в цитоплазме, в клеточных органеллах — митохондриях.

Митохондрии — «энергетические станции» клетки — содержат кольцевую молекулу ДНК. Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека состоит из 16500 пар нуклеотидов — это совсем немного по сравнению с ДНК хромосом, находящихся в ядре клетки и состоящих из десятков и сотен миллионов пар нуклеотидов. Кроме того, мтДНК передается только по материнской линии и не участвует в рекомбинации, что упрощает ее анализ. Так как мтДНК мутирует в 10 раз чаще, чем ядерная ДНК, это делает «часы» более точными.

Получившие известность исследования, выявившие общность происхождения мтДНК ныне живущих людей, были проведены в 1987 г. Аланом Уилсоном и его коллегами из Калифорнийского университета в Беркли. Они изучили мтДНК представителей различных рас — африканцев, азиатов, европеоидов. Наибольший уровень разнообразия ДНК был найден в Восточной Африке, что указывает на африканское происхождение человека современного типа. По числу накопившихся в ДНК разных людей мутаций Уилсон оценил время существования общей для них предковой последовательности.



В соответствии с его выводами, общая «праматерь», к которой восходят все типы мтДНК современных людей, жила в Восточной Африке менее 200 000 лет назад. Обладательницу этой мтДНК тут же окрестили «митохондриальной Евой», что породило неверные толкования — будто все человечество произошло от одной женщины. На самом деле у «Евы» было несколько тысяч соплеменниц, просто их митохондриальные ДНК до наших времен не дошли. Однако они, без сомнения, внесли свой вклад — от них мы унаследовали генетический материал хромосом. Характер наследования в данном случае можно сравнить с семейным имуществом — деньги и земли человек может получить от всех предков, а фамилию — только от одного из них.

Генетическим аналогом фамилии, передаваемой по женской линии, является митохондриальная ДНК, а по мужской — Y-хромосома, передаваемая от отца к сыну.

Оценки времени существования общего предка по мужской линии, сделанные на основе изучения Y-хромосомы, показали, что «Адам» также жил в Африке и примерно в то же время, что и «Ева». Эволюционная история мтДНК и Y-хромосомы отличается, так как связана с разными брачными традициями, разным поведением мужчин и женщин при переселениях, завоеваниях или колонизации. На основе изучения линий Y-хромосомы и мтДНК составлена карта расселения людей с африканской прародины.

### Исследования ДНК неандертальцев

Кроме отсутствия рекомбинации и передачи по материнской линии, мтДНК обладает особенностями, делающими ее удобным (а подчас, единственно возможным) объектом при молекулярно-генетическом исследовании ископаемых останков. В клетке присутствует 100-1000 копий мтДНК (по сравнению с единичными копиями ядерных генов). Кроме того, кольцевая форма мтДНК делает ее более устойчивой к разрушению, которое часто начинается со свободных концов молекулы.

Сначала были изучены останки неандертальца из Фельдхоферовской пещеры близ Дюссельдорфа в Германии. Найденные в 1856 г. рабочими массивная черепная крышка и часть необычного скелета поначалу были приняты учеными за останки



гигантского гиббона. В 1863 г. английский антрополог и анатом Уильям Кинг предложил для находки название *Homo neanderthalensis*. Предполагалось, что неандерталец мог быть предком современного человека.

В 1997 г. работавшему в Германии генетику Сванте Пэбо удалось прочесть участок мтДНК, выделенной из этих останков неандертальца. Летом 2000 года появилось сообщение другой группы ученых об исследовании второго образца неандертальской мтДНК, выделенной из останков скелета ребенка, найденного в пещере Мезмай на Северном Кавказе. Во втором случае останки точно датированы радиоуглеродным методом — им 29 000 лет. Это представитель одной из последних живших на Земле групп неандертальцев.

Неандертальцы представляют собой группу гоминид, которая населяла Европу и Западную Азию в период от 300 000 до 28 000 лет назад. Часть этого времени они сосуществовали с человеком современного анатомического типа, расселившимся в Европе около 40 000 лет назад. Ранее на основе морфологического сравнения неандертальцев с человеком современного типа было выдвинуто три гипотезы: 1) неандертальцы были прямым предком человека; 2) они внесли некоторый генетический вклад в генофонд *Homo sapiens*; 3) они были независимым видом и полностью были замещены человеком современного типа, не внося генетического вклада.

Обе неандертальских мтДНК имеют общие отличия от мтДНК людей. Отличия нуклеотидных последовательностей выходят за границы внутривидового разнообразия *Homo sapiens*. Это говорит о том, что неандертальцы представляют отдельный, хотя и близкородственный человеку, вид. Время существования последнего общего предка человека и неандертальца оценивается по числу различий между мтДНК как 500 тыс. лет. По палеонтологическим данным предки *Homo neanderthalensis* и *Homo sapiens* разошлись 300 тыс. лет назад, при этом предки людей остались в Африке, а предки неандертальца ушли в Европу.

Неандерталец эволюционировал в Европе одновременно с эволюцией современного человека в Африке. Судя по генетическим данным, эти процессы шли независимо, и неандерталец



не внес генетический материал в генофонд человечества, во всяком случае, до сих пор такой вклад не обнаружен.

Известно, что 40–50 тысяч лет назад человек расселился по Европе, а 28 тысяч лет назад вымерли неандертальцы. Не известно, какова связь этих событий — проиграл ли неандерталец в конкуренции с человеком, или его вымирание связано с изменением климата. Пропорции тела неандертальцев показывают адаптацию к очень холодному климату.

Исследование разнообразия ядерных генов человека, в том числе повторяющихся последовательностей, и сравнение их с разнообразием генов шимпанзе и других животных показало, что человечество недавно (в эволюционных масштабах) прошло через «бутылочное горлышко» — резкое падение численности популяции.

Различные группы генетиков, исходя из оценок генетического разнообразия современных популяций человека, пришли к выводу, что на протяжении последнего миллиона лет численность одновременно живущих прямых предков человека колебалась от 40 до 100 тысяч. В период прохождения «бутылочного горлышка» (90–130 тыс. лет назад) она сократилась до 10 тысяч индивидов, то есть на 75–90%, что привело к утрате значительной части генетического разнообразия.

Сравнительное исследование мтДНК разных популяций современных людей позволило выдвинуть предположение, что еще до выхода из Африки, около 60–70 тыс. лет назад (в этот период также наблюдалось снижение численности, но не столь значительное, как предыдущее) предковая популяция разделилась по крайней мере на три группы, давшие затем начало трем расам — африканской (негроидной), азиатской (монголоидной) и европейской (европеоидной).

Изучение генетического разнообразия популяций человека имеет большое значение не только для понимания процесса антропогенеза, но и для понимания механизмов адаптации популяций к различным условиям обитания, устойчивости или восприимчивости к тем или иным заболеваниям, для разработки методов ДНК-идентификации личности и для ДНК-диагностики наследственных и онкологических заболеваний.



## Гены и здоровье

Всего известно 5000 наследственных заболеваний, из них 2000 — тяжелых инвалидизирующих расстройств. Наследственные заболевания связаны с изменением числа хромосом или с мутациями. Большинство таких мутаций на протяжении десятков тысяч лет передаются из поколения в поколение, сохраняясь в популяции.

Так, болезнь фенилкетонурия — нарушение обмена веществ, приводящее к слабоумию, появляется в том случае, если ребенок получил от обоих родителей мутантный ген. Частота появления больных детей составляет около 1 на 10000 рождений. Однако среди здоровых людей каждый сотый несет в одном из генов болезнетворную мутацию и способен передать ее своему ребенку. Именно из-за скрытого носительства болезнетворных мутаций генетический груз популяции не уменьшается при таких евгенических мерах, как уничтожение больных (как это происходило в античной Спарте) или их стерилизации (как в США, где в первой половине XX века более 60 тыс. человек было принудительно подвергнуто этой процедуре).

Для выявления болезнетворных мутаций исследуют семьи, в которых то или иное заболевание встречается в нескольких поколениях. Для почти 500 заболеваний найдены связанные с ними гены и выявлены мутации, приводящие к болезни.

Но иногда болезнетворные мутации возникают заново в клетках зародышевого пути. Например, уже упоминавшееся заболевание ахондроплазия (карликовость) встречается с частотой 1:100 000. В 80% случаев ахондроплазия вызывается вновь возникшей мутацией (замене одного нуклеотида — гуанина на другой — цитозин), в гене-рецепторе гормона роста. При этом ни у кого из родственников больного нет этого заболевания. Эмбрионы, несущие такие мутации в обоих генах, погибают.

Другой механизм появления у детей заболевания, которого не было у их родителей — накопление из поколения в поколение повторяющихся фрагментов ДНК внутри некоторых генов. К патологиям такого типа относится один из видов аутизма — заболевания, проявляющегося в детстве и сопровождающегося нарушениями роста, задержкой умственного развития, уходом ребенка от социальных контактов.



Большинство вредных мутаций проявляется на ранних этапах развития в детстве или даже во внутриутробном периоде. Однако некоторые «поломки» генов могут не проявляться до глубокой старости. Ученые нашли гены, мутации в которых связаны с различными формами старческого слабоумия — болезнями Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона. Наиболее часто встречающаяся болезнь Альцгеймера начинается в 60-80 лет с утраты памяти на недавние события и неспособности выполнять привычные действия (одеваться, причесываться). Постепенно больной перестает узнавать своих близких, забывает даже свое имя и через несколько лет умирает, находясь к этому времени в совершенно беспомощном состоянии.

Изучение найденных генов помогает понять причины изменений работы мозга на молекулярном уровне и найти пути лечения этой болезни. Например, для носителей одного из вариантов гена, связанного с регуляцией уровня холестерина, эффективным средством снижения содержания холестерина в крови оказались вещества, присутствующие в рыбьем жире и оливковом масле. Для других людей, не обладающих данной генетической особенностью, эти вещества также полезны, но не оказывают столь сильного действия.

В последние годы особое внимание уделяют распространенности в различных популяциях аллелей генов предрасположенности к тем или иным заболеваниям. В частности, это гены, контролирующие детоксикацию чужеродных веществ. Все вещества, поступающие в организм, метаболизируются в два этапа. На первом этапе образуются промежуточные генотоксические вещества. На втором этапе эти промежуточные метаболиты превращаются в растворимые безвредные соединения, которые выводятся из организма.

Показано, что при снижении активности детоксификационной функции плаценты (она связана с ферментом, называемым плацентарной глутатион-трансферазой) возрастает риск ранних спонтанных аборт.

То, как организм реагирует на вредные воздействия среды, например, на табачный дым, также в значительной мере определяется активностью системы детоксикации. Например, у 3% женщин встречается сочетание генов, ответственных за обез-



вредное действие канцерогенов табачного дыма ферментами печени, которое в 10 раз повышает риск развития рака молочной железы. Таким женщинам курить строго противопоказано. Влияют гены и на эффективность лечения различными препаратами. Так, лечение эндометриоза — заболевания, встречающегося почти у 10% женщин белой расы — широко используемым препаратом циклофероном у части больных безрезультатно по причинам генетического характера.

Найдены гены, защищающие от заболевания некоторыми формами рака. Особенно эффективно они действуют в сочетании с благоприятными условиями среды. Например, вероятность развития рака толстой кишки снижается в присутствии некоторых аллелей генов детоксикации, так же, как и при употреблении в пищу капусты или чая.

Получение информации о собственных генетических особенностях человека дает возможность еще до рождения предсказать, к каким наследственным заболеваниям он будет предрасположен, какие меры профилактики и лечения могут быть приняты. Меньше известно о том, что можно получить и определенные рекомендации по выбору профессии, установить какая деятельность будет связана с повышенным риском для данного индивида.

Например, давно известна ассоциация между анилиновыми красителями и риском возникновения рака мочевого пузыря. Недавно, однако, было установлено, что такому грозному «производственному» осложнению особенно подвержены индивидуумы, у которых сочетается повышенная активность ферментов первой фазы детоксикации с пониженной активностью ферментов второй фазы.

С частотой до 15% встречается аллель гена аполипопротеина Е (белок, ответственный за связывание липидов), приводящий к ухудшению регенерации нервных тканей после травм или сотрясений мозга, особенно, если индивид гомозиготен по данной аллели. Значит, таким людям не стоит выбирать профессию боксера или автогонщика. Другой пример — у носителей мутации, приводящей к талассемии (заболеванию крови) при повышенной физической нагрузке может наступить смерть от избытка кислорода в крови. Такие случаи зафиксированы в



армии США. Очевидно, что тестирование талассемической мутации может быть целесообразным при отборе пилотов авиалайнеров — ведь им иногда приходится применять кислородные маски, которые в случае наличия мутации представляют угрозу жизни пилота, а тем самым и всех пассажиров.

## **Гены и адаптация популяций человека к различным условиям обитания**

Как уже упоминалось, еще до выхода из Африки, около 60-70 тысяч лет назад, предковая популяция людей разделилась по крайней мере на три группы, давшие начало трем расам — африканской, азиатской и европейской. При разделении различия между группами могли быть чисто случайными. Большая часть расовых различий, вероятно, возникла позже, как адаптация к условиям обитания. Это относится, например, к цвету кожи — одному из наиболее известных расовых признаков.

### **Адаптация к климатическим условиям**

Степень пигментации кожи у человека генетически задана. Пигментация обеспечивает защиту от повреждающего действия солнечного облучения, но не должна препятствовать получению минимальной дозы облучения, необходимой для образования витамина Д, предотвращающего рахит. В северных широтах, где интенсивность облучения низка, люди обладают более светлой кожей. Жители экваториальной зоны имеют самую темную кожу. Исключения составляют обитатели затененных тропических лесов — их кожа светлее, чем можно было бы ожидать для этих широт, и некоторые северные народы (чукчи, эскимосы), кожа которых относительно сильно пигментирована. Есть два объяснения этой особенности. Первое — эти народы могли недавно (в эволюционных масштабах) переселиться из более южных регионов. Второе — темный цвет их кожи может быть обусловлен тем, что они употребляют в пищу продукты, богатые витамином Д — рыбу и печень животных, что защищает их от рахита.

Таким образом, различия в интенсивности ультрафиолетового излучения действуют как фактор отбора, приводя к географическим вариациям в цвете кожи. Светлая кожа эволюционно



более поздний признак и возникла за счет мутаций в нескольких генах, регулирующих выработку кожного пигмента меланина. Способность загорать также детерминирована генетически. Ею отличаются жители регионов с сильными сезонными колебаниями интенсивности солнечного излучения.

Известны связанные с климатическими условиями различия в строении тела. Это адаптации к холодному или теплему климату: короткие конечности у арктических популяций (чукчи, эскимосы), и длинные у некоторых народов Африки (масаи). У жителей влажного климата более широкие и плоские носы, а в сухом климате нос более длинный, так как он более эффективен для согревания и увлажнения вдыхаемого воздуха.

Приспособлением к жизни в высокогорных условиях является повышенное содержание гемоглобина в крови и усиление легочного кровотока. Такими особенностями отличаются коренные жители Тибета и Анд. Все эти отличия определяются генетически, но степень их проявления зависит от условий развития в детстве. У андских индейцев, выросших на уровне моря, признаки выражены в меньшей степени.

### **Адаптация к типам питания**

Некоторые генетические изменения связаны с различиями типов питания. Наиболее известна среди них непереносимость молочного сахара лактозы — гиполактазия.

Для усвоения лактозы у детенышей млекопитающих вырабатывается фермент лактаза. По окончании периода вскармливания этот фермент исчезает из кишечного тракта детеныша и у взрослых особей не вырабатывается. Отсутствие лактазы у взрослых является исходным, предковым признаком для человека. Во многих азиатских и африканских странах, где взрослые традиционно не пьют молоко, после 5-летнего возраста лактаза перестает вырабатываться. В отсутствие фермента употребление молока приводит к расстройству пищеварения. Однако большинство взрослых европейцев вырабатывают лактазу и могут без вреда для здоровья пить молоко. Эти люди являются носителями мутации в участке ДНК, регулирующем синтез лактазы. Мутация распространилась после появления молочного скотоводства 9-10 тысяч лет назад и встречается преимущественно у



европейских народов. Более 90% шведов и датчан способны усваивать молоко, и лишь небольшая часть населения Скандинавии отличается гиполактазией. В России частота гиполактазии составляет около 30% для русских, и более 60—80% для коренных народов Сибири и Дальнего Востока. Народы, у которых гиполактазия сочетается с молочным скотоводством, традиционно используют не сырое молоко, а кисломолочные продукты, в которых молочный сахар уже переработан бактериями в легко усвояемые вещества.

Распространение единой для всех диеты западного образца в некоторых странах приводит к тому, что часть детей с недиагностированной гиполактазией реагируют на молоко расстройством пищеварения, которое принимают за кишечные инфекции.

Кроме употребления молока, еще один фактор мог влиять на распространение у взрослых синтеза лактазы. В присутствии лактазы молочный сахар способствует усвоению кальция, выполняя те же функции, что и витамин Д. Возможно, именно поэтому у северных европейцев мутация, о которой идет речь, встречается чаще всего.

Другая наследственная особенность обмена веществ характерна для жителей Восточной Азии. Известно, что многие монголоиды даже от небольших доз спиртного быстро пьянеют и могут получить сильную интоксикацию. Интоксикация связана с накоплением в крови этилового альдегида, образующегося при окислении алкоголя ферментами печени. Окисление алкоголя в печени происходит в два этапа. На первом этапе этиловый спирт превращается в токсичный этиловый альдегид. На втором этапе альдегид окисляется с образованием безвредных продуктов, которые выводятся из организма. Скорость работы ферментов первого и второго этапов (с неудобочитаемыми названиями алкогольдегидрогеназа и ацетальдегиддегидрогеназа) задается генетически.

В Восточной Азии распространено сочетание «быстрых» ферментов первого этапа с «медленными» ферментами второго этапа. В этом случае при приеме спиртного этанол быстро перерабатывается в альдегид (первый этап), а его дальнейшее удаление (второй этап) происходит медленно. Такая особенность



восточных монголоидов связана с распространением у них сочетания двух мутаций, влияющих на скорость работы упомянутых ферментов. Предполагается, что это является адаптацией к неизвестному пока фактору среды.

### **Развитие цивилизации и генетические изменения**

Кажется удивительным тот факт, что диета бушменов — охотников-собирателей, живущих в Южной Африке, оказалась соответствующей рекомендациям ВОЗ по общему балансу белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов и калорий. Биологически человек и его непосредственные предки на протяжении сотен тысяч лет адаптировались к образу жизни охотников-собирателей. Правда, здесь нужно отметить, что питание бушменов полноценно лишь в хорошие годы, в другое время они могут не найти достаточно пищи.

Изменение традиционного типа питания и образа жизни отражается на здоровье людей. Например, афроамериканцы чаще, чем евроамериканцы болеют гипертонией. У североазиатских народов, традиционная диета которых была богата жирами, переход на европейскую высокоуглеводную диету приводит к развитию диабета и других заболеваний.

Преобладавшие ранее представления о том, что с развитием цивилизации здоровье и питание людей неуклонно улучшается, сейчас опровергнуто. После появления земледелия и скотоводства значительное распространение получили многие заболевания, редко встречавшиеся у древних охотников-собирателей или вообще им неизвестные. Уменьшилась продолжительность жизни (от 30-40 лет до 20-30), в 2-3 увеличилась рождаемость, и одновременно с рождаемостью значительно увеличилась детская смертность. Костные останки раннеземледельческих народов гораздо чаще имеют признаки перенесенной анемии, недоедания, различных инфекций, чем у доземледельческих народов. Лишь в средневековье наступил перелом, и средняя продолжительность жизни стала увеличиваться. Заметное улучшение здоровья населения в развитых странах связано с появлением современной медицины.

К факторам, отличающим цивилизованные земледельческие народы, относятся высокоуглеводная и высокохолестери-



новая диета, использование соли, снижение физической активности, оседлый образ жизни, высокая плотность населения, усложнение социальной структуры. Адаптация к каждому из этих факторов сопровождается генетическими изменениями. Низкохолестериновая диета охотников-собирателей делает адаптивной для них способность к интенсивному поглощению холестерина из пищи. При современном образе жизни такая способность становится фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективное усвоение соли, бывшее полезным тогда, когда соль была недоступна, превращается в современных условиях в фактор риска гипертонии. При рукотворном преобразовании среды обитания человека изменения популяционных частот аллелей происходят так же, как и при адаптации к природным условиям.

Рекомендации врачей по поддержанию здоровья — физическая активность, прием витаминов и микроэлементов, ограничение соли, жиров и углеводов, по сути, искусственно воссоздают условия, в которых человек жил большую часть времени своего существования, как биологического вида.

### **Генетика устойчивости к инфекционным заболеваниям**

Оседлый образ жизни, развитие земледелия и скотоводства, повышение плотности населения способствовали распространению инфекций и появлению эпидемий. Например, туберкулез — ранее болезнь крупного рогатого скота — получен человеком после одомашнивания животных. Туберкулез стал эпидемически значимым при появлении и росте городов. Возникновение эпидемий сделало актуальным устойчивость к инфекциям, имеющую в свою очередь также генетический компонент.

Первым изученным примером такой устойчивости является распространение наследственной болезни крови серповидноклеточной анемии в тропической и субтропической зонах. Эта болезнь вызывается мутацией в гене гемоглобина, приводящей к нарушению его функций. Форма эритроцитов у больных напоминает серп, из-за чего болезнь получила свое название. Носители мутации оказались устойчивыми к малярии. В зонах



распространения малярии наиболее адаптивно гетерозиготное состояние, так как гомозиготы с мутантным гемоглобином погибают от анемии. Гомозиготы по нормальному гену болеют малярией, а гетерозиготы, у которых анемия проявляется в мягкой форме, защищены от малярии.

Другое распространенное смертельное наследственное заболевание муковисцидоз связывают с устойчивостью к кишечным инфекциям. Муковисцидоз встречается с частотой 1:2500 рождений. Больные неизлечимы, потомства не оставляют, обычно погибая в подростковом возрасте. Это заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Следовательно, в гетерозиготном состоянии мутация присутствует у одного из 50 человек. Для болезнетворной мутации это очень высокая частота. Так же, как и в вышеописанном случае, можно предположить, что гетерозиготы имеют повышенную приспособленность.

Муковисцидоз возникает при нарушении функций гена, продукт которого регулирует солевой и водный обмен. В клетках легких работа гена обеспечивает поступление жидкости для вымывания бактерий, в кишечнике выделение жидкости необходимо для его нормальной работы. Однако гетерозиготы вполне жизнеспособны, хотя выделение жидкости у них снижено.

Именно это могло оказаться существенным в условиях частых кишечных инфекций, при которых смерть наступает от диареи и обезвоживания. Однако в жарком климате вред от нарушения солевого обмена перевешивает пользу от повышенной устойчивости к диарее, и муковисцидоз встречается там крайне редко.

С устойчивостью к туберкулезу связывают распространение в некоторых популяциях болезни Тей-Сакса. Это тяжелое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу и приводящее к дегенерации нервной системы и изменению слизистой дыхательного тракта. Выявлен ген, мутации в котором приводят к развитию данного заболевания. Предполагается, что гетерозиготы по мутации более устойчивы к туберкулезу.

Поэтому, хотя гомозиготы рано погибают, эпидемии туберкулеза могли привести к повышению популяционной частоты аллели Тей-Сакса. Особенно часто болезнь встречается у евреев



ашкенази. Уровень гетерозиготного носительства мутации в этой группе составляет 1:25.

Эти примеры показывают, что платой за повышение приспособленности гетерозигот, может быть гибель гомозигот по болезнетворной мутации, неизбежно появляющейся при повышении популяционной частоты мутаций.

Однако встречаются мутации, защищающие от инфекций в гомозиготном состоянии. К ним относятся мутации, защищающие от инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) либо замедляющие развитие болезни после инфицирования. Две таких мутации встречаются во всех популяциях, а одна из них — европейского происхождения, и в других регионах отсутствует. Предполагается, что эти мутации распространились в прошлом в связи с тем, что обладают защитным эффектом и в отношении других эпидемических заболеваний.

### **Организация и перспективы геномных исследований**

Результатом выполнения первого этапа проекта «Геном человека» стало определение нуклеотидной последовательности всего генома. К моменту объявления о завершении первого этапа проекта геном человека был прочтен с точностью в 10 раз ниже необходимой (заданная точность — не более одной ошибки на 10000 нуклеотидов, с такой точностью была прочтена лишь треть последовательностей). Были также частично описаны выявленные в нуклеотидном тексте гены и регуляторные последовательности.

Осуществление такой работы стало возможно лишь благодаря беспрецедентной международной интеграции ученых. После создания геномных программ в Америке и в России появились программы и в других странах. Координация усилий мирового сообщества осуществляется Всемирной организацией «Геном человека» (The Human Genome Organization, сокращенно HUGO), созданной в 1988 г. на первой конференции по картированию и секвенированию генома человека в Колд Спринг Харборе. Членами HUGO являются представители более 50 стран. Национальные геномные программы были созданы в двух десятках стран, кроме уже упоминавшихся США и России



это Германия, Англия, Франция, Япония, Китай, Бразилия.

Данные Всемирного консорциума государственных проектов секвенирования генома человека, возглавляемого Эриком Ландером из Уайтхедского института, США, были изложены в журнале Nature.

Группа исследователей из частной компании «Селера», возглавляемая Крегом Вентером, одновременно с мировым сообществом представила свои результаты в журнале Science. Конечно, все методы и приборы, которые использовала компания «Селера», были разработаны в ходе фундаментальных исследований во многих лабораториях мира. На это и ушло 10 лет работы мирового сообщества. Но вовремя оценить момент, когда стало возможно проведение крупномасштабных работ на основе уже существующих апробированных технологий, и привлечь необходимые для этого огромные средства, оказалось доступным именно для частной компании. Этот итоговый этап занял у «Селеры» 9 месяцев и 10 дней. В 2000 году «Селера» вложила около 200 млн. долларов в определение последовательности нуклеотидов генома человека, что составило 60% от средств, затраченных госбюджетом США на геномную программу за тот же период.

Государственные проекты не могли удвоить объем финансирования в нужный момент и сменить стратегию, рассчитанную на несколько лет.

По сравнению с коммерческими фирмами госпроекты выглядят инерционными, медленно перестраивающимися. Собственно, Крейг Вентер начал свои коммерческие проекты после того, как предложенный им принципиально новый подход к определению нуклеотидных последовательностей был отвергнут, и он не получил госфинансирования на разработку своих идей.

В международных проектах и в госпроекте США предполагалось, что геном следует читать последовательно, кусок за куском, с тем, чтобы сразу знать, в каком участке генома находится прочтенный фрагмент ДНК. Вентер предложил другую стратегию: читать надо все подряд, маленькими кусочками, а потом собирать эти кусочки в единое целое уже при помощи компьютеров, на основе перекрывания прочитанных фрагментов.



Свою идею Вентер реализовал в созданных им частных исследовательских фирмах, первую из которых он создал после ухода из Национального института здоровья США. Талант организатора позволил ему привлечь необходимые финансовые средства. Высокая мобильность в сочетании с высоким риском, точным расчетом и наивысшей технологичностью определили успех «Селеры». Кроме того, «Селера» использовала данные мирового сообщества, находившиеся в открытом доступе. А мировому сообществу данные «Селеры» были недоступны.

При этом «Селера» «нанизала» огромное количество коротких прочтенных фрагментов ДНК (их было 27 миллионов) на «гребенку», в которой положение каждого «зубчика» было определено в ходе деятельности мирового сообщества за 10 лет. Без этой «гребенки» «Селера», по ее собственному признанию, не смогла бы собрать 27 миллионов прочтенных отрезков в единую для каждой из хромосом человека последовательность нуклеотидов.

Кроме генома человека, к настоящему времени прочтены геномы мыши, рыбы, мухи, червя нематоды, риса, микроорганизмов, представляющих интерес для медицины и биотехнологии. Данные, полученные при исследованиях других организмов, используются для изучения генов человека.

Задачей следующего этапа анализа генома человека является изучение условий функционирования каждого гена, то есть определение этапов развития и условий, в которых работает ген. Этот раздел науки получил название «функциональная геномика». Описание структуры и функций всех, синтезируемых на разных этапах развития организма, белков входит в задачи нового направления науки — протеомики. Зная функции всех белков, можно восстановить картину клеточного метаболизма и понять, как нарушение работы клеточных ансамблей, нарушение каких клеточных процессов ведет к развитию болезней. Это также входит в задачи следующего этапа геномных исследований. Таким образом, будут выявлены молекулярные процессы реализации наследственной информации от уровня ДНК до целостного функционирующего организма.

В мире уже разработаны методы ДНК-диагностики некоторых форм рака, наследственных нарушений обмена веществ и



других тяжелых заболеваний. Однако предстоит еще большая работа по выявлению и описанию болезнетворных мутаций.

### Геномные исследования в России

В России в 90-е годы резко сократилось финансирование науки, в том числе и геномных исследований, и крупномасштабные проекты определения нуклеотидных последовательностей не проводились. Однако это не значит, что российские ученые не участвовали в процессе международной научной интеграции. Российским генетиком Евгением Рогаевым открыт ген пресенелин, мутации в котором вызывают старческое слабоумие — болезнь Альцгеймера. Его работа об этом гене, появившаяся в 1995 г. в ведущем научном журнале *Nature*, была признана лучшей публикацией года.

Очень сильна российская школа биоинформатики. Биоинформатика из вспомогательной дисциплины, обслуживающей хранение и обработку экспериментальной информации, превратилась в новое направление науки — биологию *in silico*, то есть биологию в компьютере. Открытие делается не при исследовании живых организмов (эксперименты *in vivo*) и не при воспроизведении биологических процессов в лабораторных условиях, в пробирках (эксперименты *in vitro*), а при исследовании накопленных массивов информации, хранящейся в виде компьютерных баз данных.

Сравнение генетических текстов разных организмов, от бактерий до человека, позволило понять многие закономерности работы генов. Разработки российских биоинформатиков М. С. Гельфанда, А. А. Миронова, Н. А. Колчанова и других используются во всем мире. А почти половина сотрудников американского национального центра биоинформатики наши соотечественники, выходцы из России. Внесли свой вклад в изучение разнообразия генетических линий ученые медико-генетических центров и научно-исследовательских институтов Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Томска, Новосибирска и Магадана.

В научном совете HUGO много лет работали представители России академики А. Д. Мирзабеков и Л. Л. Киселев. Сейчас Россию в нем представляет профессор Н. К. Янковский.



## Этические аспекты изучения генетических различий людей

В настоящее время в ряде стран, в том числе и в России, проводятся исследования, делающие возможным получение любым желающим генетического паспорта — документа, в котором будут указаны существенные для здоровья и выбора профессии наследственные особенности. Предполагается, что стоимость таких анализов будет относительно невысока. По прогнозу Френсиса Коллинза, руководителя геномной программы США, в ближайшие 20—40 лет достижения геномики значительно изменят подходы к диагностике и лечению заболеваний.

Среди предполагаемых практических результатов можно отметить профилактические меры на основе генетического тестирования, снижающие риск заболеваний, и генную терапию ряда наследственных заболеваний; создание принципиально новых лекарств на основе фармакогеномики; появление на рынке лекарств от диабета, гипертонии, разработанных на основе геномной информации; терапия рака, прицельно направленная на свойства раковых клеток. Разрабатываются новые способы диагностики и лечения психических заболеваний. Предполагается, что через 30—40 лет сами генные продукты человека могут стать широко распространенными лекарствами.

Получение информации о собственных генетических особенностях для каждого человека из научной перспективы превращается в повседневную реальность. Это дает возможность еще до рождения предсказать, к каким наследственным заболеваниям будет предрасположен человек, какие меры профилактики и лечения могут быть приняты.

Однако такой подход вызывает ряд вопросов, касающихся этики. Кто и с какой целью имеет право проводить генетическое тестирование людей? Как должна храниться и использоваться полученная информация? Кто может иметь к ней доступ? Основные вопросы этического характера, возникающие в отношении генетической информации, следующие: соблюдение права тестируемого самому принять решение об участии в тестировании и использовании его результатов; польза, которую должен тестируемый получать при диагностике;



справедливое отношение общества и различных групп к индивиду независимо от результатов генетического тестирования. В декларации ЮНЕСКО в связи с результатами исследований генома человека указано, что каждый имеет право на уважение его достоинства независимо от генетических характеристик.

Для разработки этических и правовых аспектов использования генетической информации, предотвращения генетической дискриминации и соблюдения конфиденциальности необходимо широкое междисциплинарное обсуждение этих вопросов с участием генетиков, медиков, социологов, философов, юристов, священнослужителей, работников социальной сферы, представителей средств массовой информации и общественности.



## ГЛАВА 3

# ПОДВИЖНЫЕ ГЕНЫ В ГЕНОМАХ ЭУКАРИОТ

### Введение

В 70-х годах в области молекулярной генетики были сделаны существенные открытия: оказалось, что отдельные фрагменты ДНК, имеющие специальную структурную организацию, могут перемещаться в геноме как в пределах одной хромосомы, так и между хромосомами. Они были названы подвижными элементами и включают примерно от 1000 до десятков тысяч нуклеотидных пар ДНК. Размеры подвижных элементов сопоставимы с сильно изменчивыми длинами настоящих генов, локализация которых в геноме стабильна. Почему эти фрагменты ДНК могут перемещаться в геноме? Как мы увидим, способность к перемещениям определяется особенностями их структуры и наличием белков — ферментов, обеспечивающих эти перемещения (транспозиции). Перемещения осуществляются либо путем вырезания элемента из одного места и встраивания его в другое, либо путем образования копии подвижного элемента, внедряющейся в новое место, тогда как родительская копия остается на прежнем месте. В последнем случае будет происходить размножение подвижных элементов, увеличение их числа в геноме.

В ряде случаев подвижный элемент, покидая хромосому, оставляет след своего бывшего присутствия. Открытие подвижных (мобильных) элементов показало, что последовательность нуклеотидов ДНК по длине хромосомы не неизменна, она может изменяться благодаря их перемещению. Оказалось, что подвижные элементы, встраиваясь в гены или в окрестности генов,



вызывают мутации. Так, например, у плодовой мушки — дрозофилы подавляющая часть (более 80%) мутаций, возникающих спонтанно (то есть не вызванных облучением или химическими агентами), обусловлена внедрением подвижных элементов. Достаточно неожиданной оказалась способность подвижных элементов изменять и даже повышать уровень активности близлежащих генов. Эти открытия позволили по-новому взглянуть на природу мутационных процессов и на молекулярные механизмы эволюции генома.

Подвижные элементы часто получают выразительные названия, отражающие их способность к перемещению (Улисс, Магеллан, «Бигль», *hobo* — бродяга, *gypsy* — цыган, *flea* — блоха, турист и другие). Какова структура подвижных элементов и способы их перемещения? Играют ли подвижные элементы важную функциональную роль в эволюции генома?

### Какова роль подвижных элементов

Подвижные элементы долгое время рассматривались как представители так называемой «эгоистичной» ДНК, которая ставит перед собой единственную цель — размножиться в геноме и паразитировать на нем. Эта точка зрения предполагает, что геном вынужден бороться с «эгоистичной» ДНК и ограничивать ее размножение. В то же время, не лишены основания представления о том, что естественному отбору подвергаются не только «хозяйские» гены, но и «эгоистичная» ДНК. Нельзя исключить, что в результате естественного отбора представители паразитной ДНК будут использованы для нужд генома, если появятся полезные функции этих «эгоистичных» кусочков ДНК. Такое предположение начинает получать подтверждения.

В основу представлений о механизмах перемещений, по крайней мере, некоторых подвижных элементов, а также об их роли в эволюции генома легли исследования подвижных элементов у бактерий. Подвижные элементы эукариот (одноклеточных и многоклеточных организмов) представлены рядом отдельных семейств, сходных по своей структуре и «поведению». Внутри семейства различают подсемейства идентичных или очень сходных подвижных элементов, число которых колеблется от нескольких копий до нескольких тысяч копий на



геном. В целом подвижные элементы обычно составляют 10–30% всей массы ДНК. У растений, как недавно выяснилось, подвижные элементы составляют более половины ДНК по весу. Подвижные элементы обычно рассеяны по геному, но в отдельных участках хромосом они могут концентрироваться.

Открытие подвижных элементов нисколько не посягает на классические представления хромосомной теории наследственности о стабильном расположении генов по длине хромосом. Перемещения подвижных элементов — это достаточно редкие события: у бактерий один акт перемещения обычно удается зарегистрировать примерно на десять тысяч — один миллион клеток (частоты перемещений сильно варьируют!). Частоты транспозиций у дрозофилы настолько малы, что их трудно заметить и оценить. Только в особых ситуациях, вызванных внешними воздействиями или мутациями генов хозяина или самих подвижных элементов, частоты перемещений могут резко, на два-три порядка, увеличиваться, достигая например у дрозофилы одного события на 10–100 особей за поколение.

### **Классификация подвижных элементов, их структура и способы перемещения**

Различают два основных класса подвижных элементов — транспозоны и ретротранспозоны. Такая классификация основана на молекулярных механизмах, с помощью которых перемещаются подвижные элементы.

Транспозоны перемещаются с участием комплекса белков, обеспечивающего активность фермента — транспозазы, которая «узнает» подвижный элемент и обеспечивает его перенос на новое место. Транспозоны ограничены с двух сторон так называемыми «инвертированными повторами», т. е. последовательностями ДНК, направленными навстречу друг другу (их организация понятна из рис. 3.1). Инвертированные повторы необходимы для перемещения элемента, которое осуществляется благодаря их сближению друг с другом и «узнаванию» транспозазами. Инвертированные повторы сближаются и точно отрезаются от соседних участков ДНК хозяина. Вырезанный транспозон внедряется в район вносимого транспозазой разрыва в молекуле-мишени и соединяется с ДНК хозяина в новом



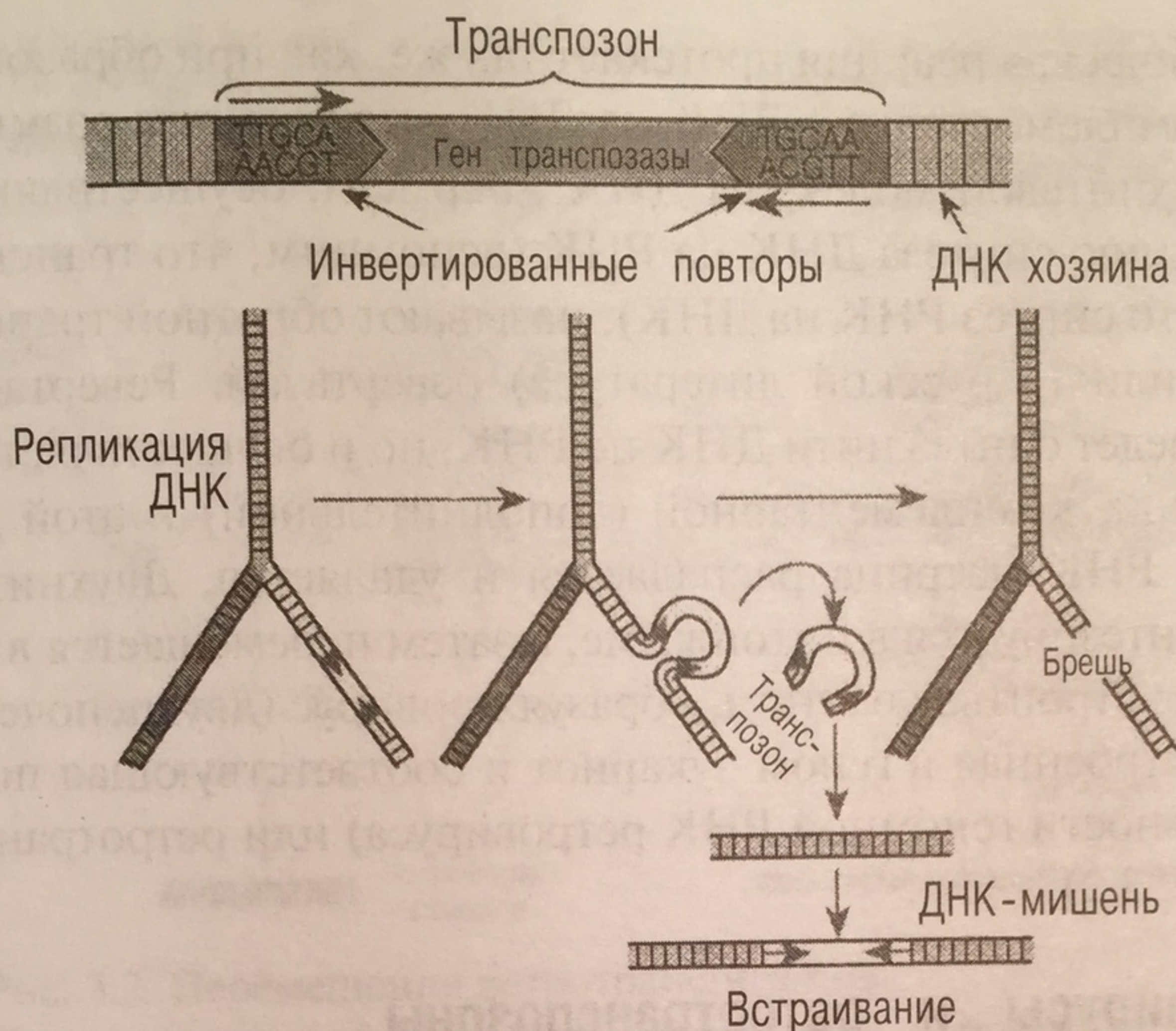


Рис. 3.1. Перемещение транспозона.

Концы транспозона (инвертированные повторы) показаны направленными навстречу стрелками.

месте. Разрыв и соединение осуществляются транспозазой и вспомогательными белками. Последовательность ДНК, кодирующая транспозазу, может содержаться в самом подвижном элементе, который будет перемещаться, или в другой копии элемента, локализованной в том же геноме на отдаленном расстоянии. Таким образом, подвижность элементов становится возможной благодаря активности ферментов, которые способны точно вырезать элемент из хромосомы для того, чтобы его затем вставить в какое-то другое место генома-хозяина. Брешь в ДНК, оставляемая после вырезания транспозона, может «залечиваться» — застраиваться. Однако рассмотрение механизма этого процесса лежит за пределами данной книги.

Другой большой класс подвижных элементов — это так называемые ретротранспозоны. Они не «умеют» вырезаться из хромосомы, как это делают транспозоны. Механизм их перемещения основан на транскрипции ретротранспозона (синтезе РНК на ДНК-матрице), вслед за которым осуществляется «обратная транскрипция» — синтез нити ДНК на РНК.



Химическая реакция протекает так же, как при образовании нити комплементарной ДНК на ДНК-матрице при размножении двухнитевой молекулы ДНК. Фермент, осуществляющий эту реакцию синтеза ДНК на РНК (вспомним, что транскрипция — это синтез РНК на ДНК), называют обратной транскриптазой или (в русской литературе) ревертазой. Ревертаза не только ведет синтез нити ДНК на РНК, но и осуществляет синтез второй, комплементарной (дополнительной) к этой ДНК нити, а РНК-матрица распадается и удаляется. Двухнитевая ДНК синтезируется в цитоплазме, а затем перемещается в ядро и может встроиться в геном, образуя провирус (двухцепочечная ДНК, встроенная в геном эукариот и соответствующая последовательности геномной РНК ретровируса) или ретротранспозон (рис. 3.2).

### Провирусы и ретротранспозоны

Находясь в хромосоме, провирус стабильно наследуется в ряду поколений как обычный ген. В хромосомах млекопитающих содержатся так называемые эндогенные (внутренние) провирусы, которые безвредны и, может быть, несут какие-нибудь биологические функции. Провирус ограничен так называемыми «длинными концевыми повторами» (ДКП), обычно содержащими по 250-700 нуклеотидных пар. Они необходимы для транскрипции (синтеза РНК-копии) провируса или ретротранспозона и их размножения. Синтез РНК начинается с левого повтора. Здесь РНК-полимераза, начинающая синтез РНК, взаимодействует с последовательностью ДНК, называемой промотором. Синтезированная молекула РНК, равно как и РНК из вирусной частицы, заразившей клетку, служит матрицей для образования белков-ферментов, необходимых для синтеза ДНК провируса и его внедрения в геном, а также белков самой вирусной частицы. В ряде случаев может образоваться зрелый вирус, содержащий РНК, упакованную в белковую оболочку. Вирусная частица может выйти из одной клетки и заразить другие.

Для встраивания (интеграции) ДНК провируса необходим фермент — интеграза, разрезающий ДНК-мишень и сходный по механизму своего действия с транспозазой. Наличие ДКП



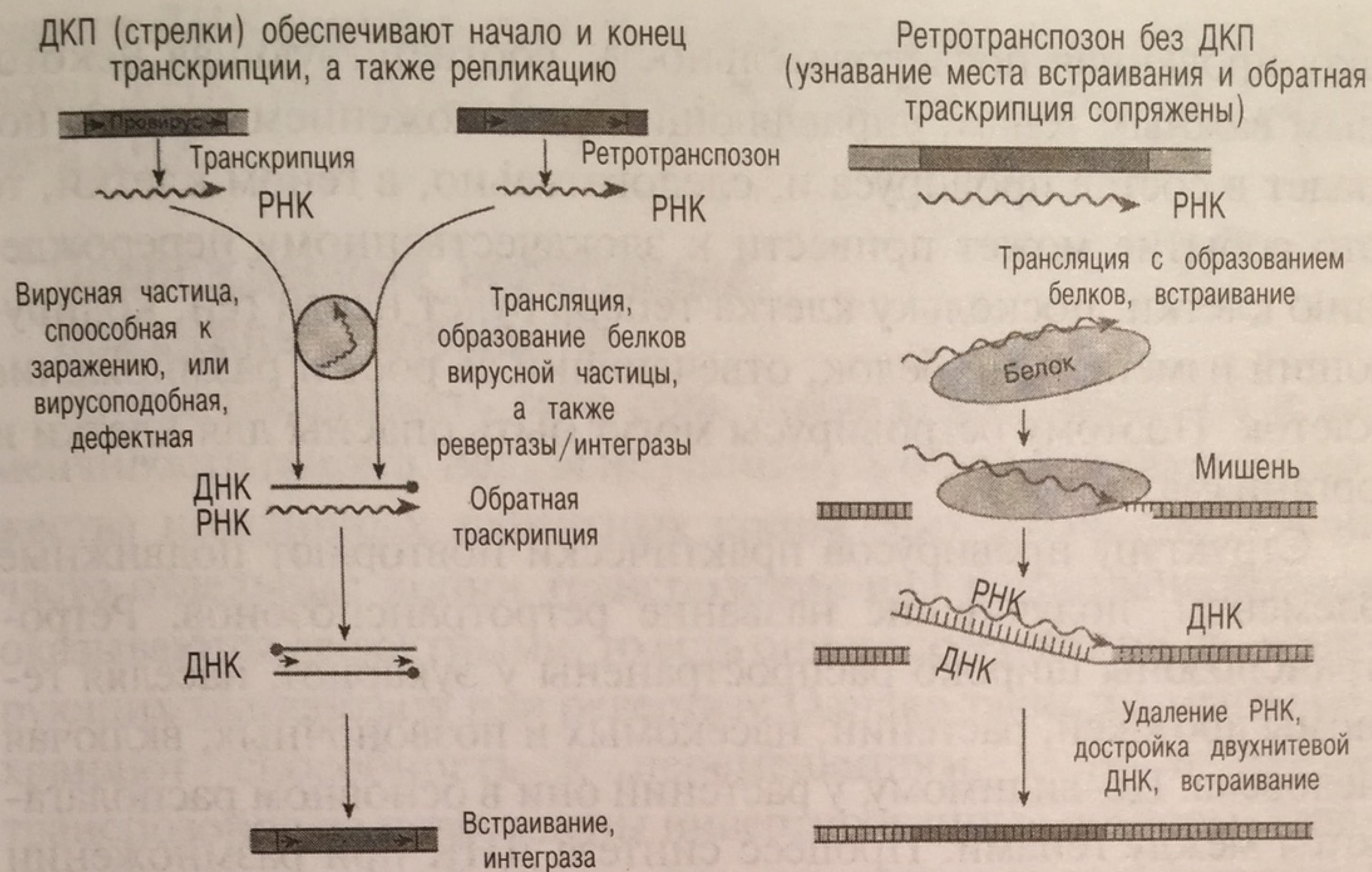


Рис. 3.2. Перемещения ретротранспозонов.

Слева — перемещение ретротранспозона с помощью обратной транскрипции. На матрице ДНК подвижного генетического элемента синтезируется комплементарная ей РНК. Содержащаяся в клетке обратная транскриптаза использует эту РНК для синтеза комплементарной нити ДНК. Эта нить ДНК реплицируется и в таком виде встраивается в ДНК хозяина. Встраивание осуществляется с помощью специального фермента интегразы.

Справа — второй способ, которым перемещаются ретротранспозоны, лишенные длинных концевых повторов. РНК, синтезированная при транскрипции ретротранспозона, перемещается к случайному месту разрыва ДНК мишени и сшивается с одной из нитей ДНК. Здесь же оказываются и необходимые для встраивания белки. Затем РНК удаляется и образуется вторая комплементарная нить ДНК.

обеспечивает не только транскрипцию, но и воспроизведение ДНК провируса с двумя ДКП (этот сложный механизм здесь не рассматривается). Может случиться, что в процессе обратной транскрипции и размножения ДНК в состав будущего провируса случайно попадет материал других клеточных генов, если, например, ревертаза будет копировать какие-либо клеточные РНК. Ревертаза работает неточно, она может вносить ошибки в нуклеотидную последовательность ДНК, образующуюся на РНК, в отличие от ДНК-полимеразы, отвечающей за безошибочное воспроизведение всех хромосом. Если такая ошибочно



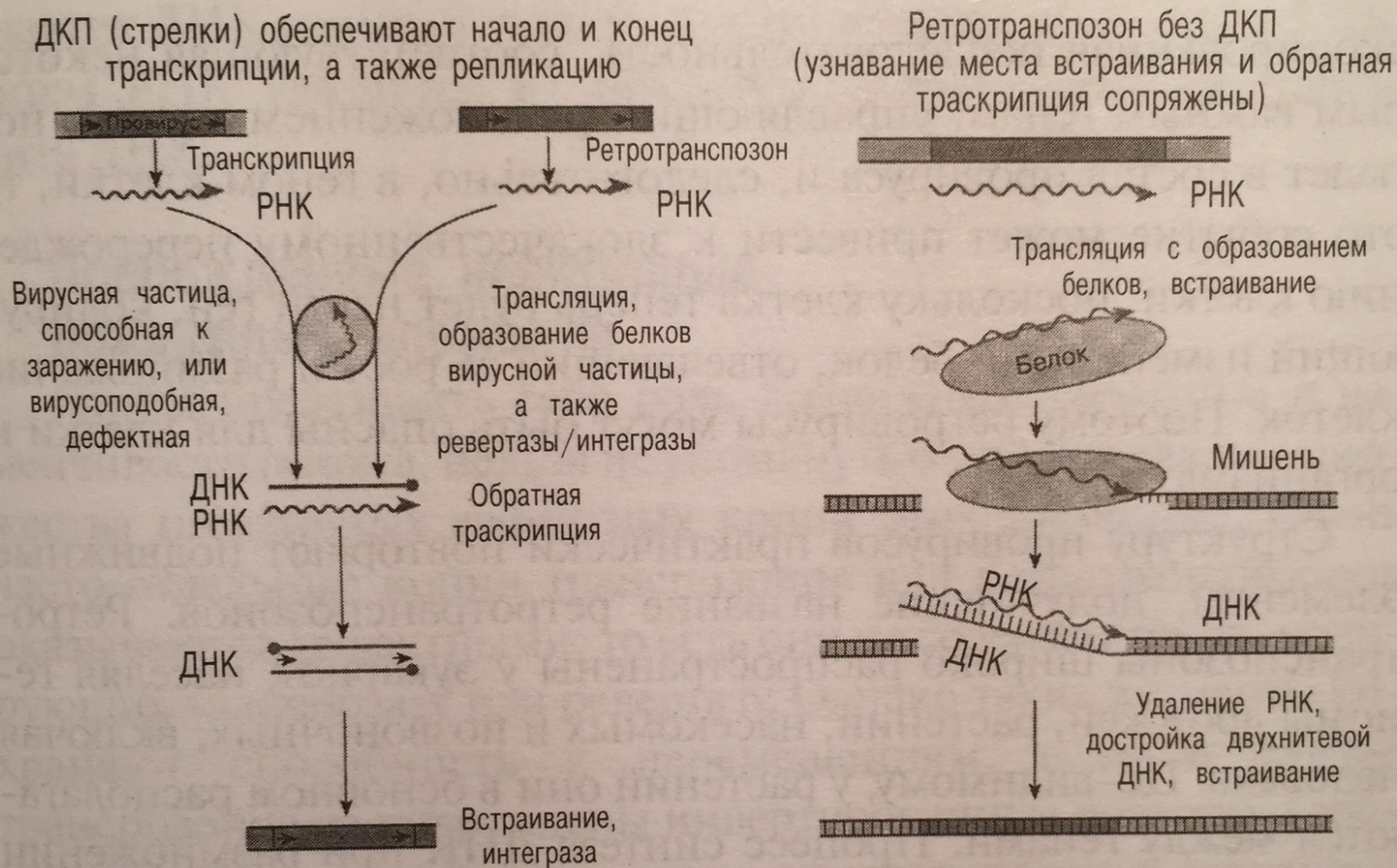


Рис. 3.2. Перемещения ретротранспозонов.

Слева — перемещение ретротранспозона с помощью обратной транскрипции. На матрице ДНК подвижного генетического элемента синтезируется комплементарная ей РНК. Содержащаяся в клетке обратная транскриптаза использует эту РНК для синтеза комплементарной нити ДНК. Эта нить ДНК реплицируется и в таком виде встраивается в ДНК хозяина. Встраивание осуществляется с помощью специального фермента интегразы.

Справа — второй способ, которым перемещаются ретротранспозоны, лишенные длинных концевых повторов. РНК, синтезированная при транскрипции ретротранспозона, перемещается к случайному месту разрыва ДНК мишени и сшивается с одной из нитей ДНК. Здесь же удаляются концы ДНК, поврежденные при разрыве. Затем РНК уда-



скопированная последовательность, соответствующая некоторым важным генам, управляющим размножением клеток, попадет в состав провируса и, следовательно, в геном клетки, то это событие может привести к злокачественному перерождению клетки, поскольку клетка теперь будет нести ген, кодирующий измененный белок, отвечающий за рост и размножение клеток. Поэтому ретровирусы могут быть опасны для клетки и организма.

Структуру провирусов практически повторяют подвижные элементы, получившие название ретротранспозонов. Ретротранспозоны широко распространены у эукариот, населяя геномы дрожжей, растений, насекомых и позвоночных, включая человека. По-видимому, у растений они в основном располагаются между генами. Процесс синтеза ДНК при размножении ретротранспозона с участием ревертазы происходит в вирусоподобных частицах (рис. 3.2), белковые компоненты которых также кодируются генами ретротранспозона. Однако такие частицы неинфекционны, поскольку большая часть ретротранспозонов, в отличие от ретровирусов, не содержит гена, который мог бы кодировать белок оболочки вирусной частицы, обеспечивающей ее выход из клетки и способность к заражению других клеток.

Другой большой класс ретротранспозонов не несет длинных концевых повторов. Механизм внедрения таких ретротранспозонов в ДНК иной, хотя он также осуществляется с помощью обратной транскрипции. К числу таких ретротранспозонов относятся представители так называемого семейства L1, населяющих геном человека. Если репликация (удвоение) ретротранспозонов с ДКП не определяется мишенью будущего внедрения, то репликация элемента без длинных концевых повторов непосредственно сопряжена с районом будущего внедрения ретротранспозона. РНК, образовавшаяся при транскрипции ретротранспозона, перемещается к случайному месту разрыва ДНК-мишени и сшивается с одной из нитей ДНК. Сюда же устремляются и необходимые для интеграции белки — ревертаза и интеграза. Другая, комплементарная нить ДНК служит затравкой для синтеза РНК-копии элемента с участием ревертазы. Сначала ревертаза копирует небольшой



участок ДНК мишени, а затем меняет матрицу и копирует РНК. Затем РНК удаляется и образуется вторая комплементарная нить ДНК.

### **Поврежденные неактивные подвижные элементы**

Чтобы представить себе роль подвижных элементов в изменчивости генома, нельзя не упомянуть о существовании множества неактивных дефектных копий этих элементов. Очень часто отдельные копии транспозонов или ретротранспозонов оказываются дефектными, то есть они не содержат генов, кодирующих транспозазу или ревертазу. Однако такие элементы сохраняют способность к перемещениям, если в случае транспозонов не повреждены инвертированные повторы, узнаваемые транспозазой, а в случае ретротранспозонов сохранена возможность транскрипции элемента. Множество таких дефектных копий сохраняет способность к перемещениям, если ферменты, ответственные за эти перемещения (ревертазы и транспозазы) будут кодироваться другими полноценными элементами. В геноме человека источником активной ревертазы является, по-видимому, так называемый ретротранспозон L1, число копий которого превышает 500 тысяч. Однако число активных перемещающихся копий составляет всего около пятидесяти, тогда как подавляющая часть копий повреждена, не все копии транскрибируются и, следовательно, они не могут перемещаться. Отметим, что перемещения L1 в геноме человека вызывают мутации генов и предположения об их возможной благотворной роли пока остаются неподтвержденными.

Таким образом, налицо своеобразная двухкомпонентность в семействе подвижных элементов: существуют как полноценные активные элементы, так и дефектные, способные перемещаться только при участии полноценных копий. Наконец, отдельные копии могут быть настолько изменены, что утратят всякую способность к перемещению из-за того, что концевые повторы будут безнадежно испорчены: станет невозможной как транскрипция, так и узнавание транспозазами.



## Роль подвижных элементов в регуляции активности гена и в эволюции генома

Сейчас уже накопилось множество фактов и наблюдений, показывающих, что подвижные элементы, внедряясь в гены, могут не только их инактивировать, вызывая мутации, но и способны существенно менять характер экспрессии (работы) гена. Поэтому им приписывается исключительно большая роль как факторов изменчивости в процессах эволюции генома. Существование подвижных элементов, как мы увидим, является также основой для возникновения крупномасштабных перестроек структуры хромосом, которым придается большое значение в эволюции геномов. Подвижные элементы в составе своего «тела» или в ДКП могут нести функциональные последовательности ДНК: промоторы (районы связывания с РНК-полимеразой), а также усилители или глушители транскрипции. Последние представлены короткими участками ДНК, специфично связывающимися с белками, помогающими работе РНК-полимеразы или, напротив, подавляющими ее активность.

Случаи, когда мобильные элементы меняют способ регуляции активности гена, не подавляя его, особенно интересны. При рассмотрении воздействия подвижных элементов на гены не следует забывать, что они транскрибируются с образованием ферментов — транспозаз и ревертаз, т. е. несут собственные промоторы, а также нуклеотидные последовательности, необходимые для остановки транскрипции. Поскольку нуклеотидные последовательности ретротранспозонов, а в особенности ДКП, насыщены регуляторными сигналами, обеспечивающими транскрипцию самого элемента, то неудивительно, что перемещение этих сигналов по хромосомам может изменять регуляцию активности смежных с ними генов.

Внесение вместе с подвижным элементом новых регуляторных сигналов может привести к сильной активации транскрипции гена-хозяина и злокачественному перерождению клетки. Привнесенный элементом регуляторный сигнал, по-видимому, может быть использован в процессе эволюции системы управления рядом генов.



Накоплены факты, показывающие, что в промоторах эукариотических генов обнаруживаются нуклеотидные последовательности, сходные с таковыми в подвижных элементах. Однако около них уже нет концевых повторов, они приобретают ряд новых нуклеотидных замен. Подобные наблюдения позволяют полагать, что эволюция генома сопровождается внедрением регуляторных сигналов элемента в область промотора — усилителя гена. Так, например, короткие отрезки в прошлом подвижного ретротранспозона исполняют роль связывания белка-рецептора полового гормона — эстрогена в геноме млекопитающих. Наряду с гормонами для развития позвоночных необходима ретиноевая кислота — производное витамина А, концентрация ее строго регулируется в процессе развития. Ретиноевая кислота играет огромную роль в формировании пространственной организации организма, участвуя в регуляции активности генов, отвечающих за развитие костей, глаза, мозга. Показано, что белок-рецептор ретиноевой кислоты (т. е. белок, узнающий и связывающий эту кислоту), обеспечивающий биологические функции этого вещества, узнает регуляторные последовательности гена, которые в прошлом также были приобретены при внедрении подвижных элементов. Эти примеры иллюстрируют использование, казалось бы, эгоистичной ДНК для регуляции важнейших процессов формирования у позвоночных.

В случае ретротранспозонов особые возможности для перенесения и приобретения регуляторных сигналов возникают в том случае, когда элемент удаляется за счет перекреста (рекомбинации) между ДКП с идентичными последовательностями, подобно тому, как осуществляется этот перекрест (кроссинговер) между гомологичными (т. е. отцовской и материнской) хромосомами. В результате сохраняется лишь один ДКП на месте внедрения ретротранспозона (рис. 3.3). Это явление широко распространено в клетках дрожжей. Показано, что так называемые одинокие, «соло» ДКП оказывают существенное влияние на изменчивость регуляторных систем дрожжевой клетки. Поэтому говорят о «подвижном промоторе», перемещающемся вместе с элементом, но остающимся на месте встраивания после удаления «тела» элемента. Наличие такого



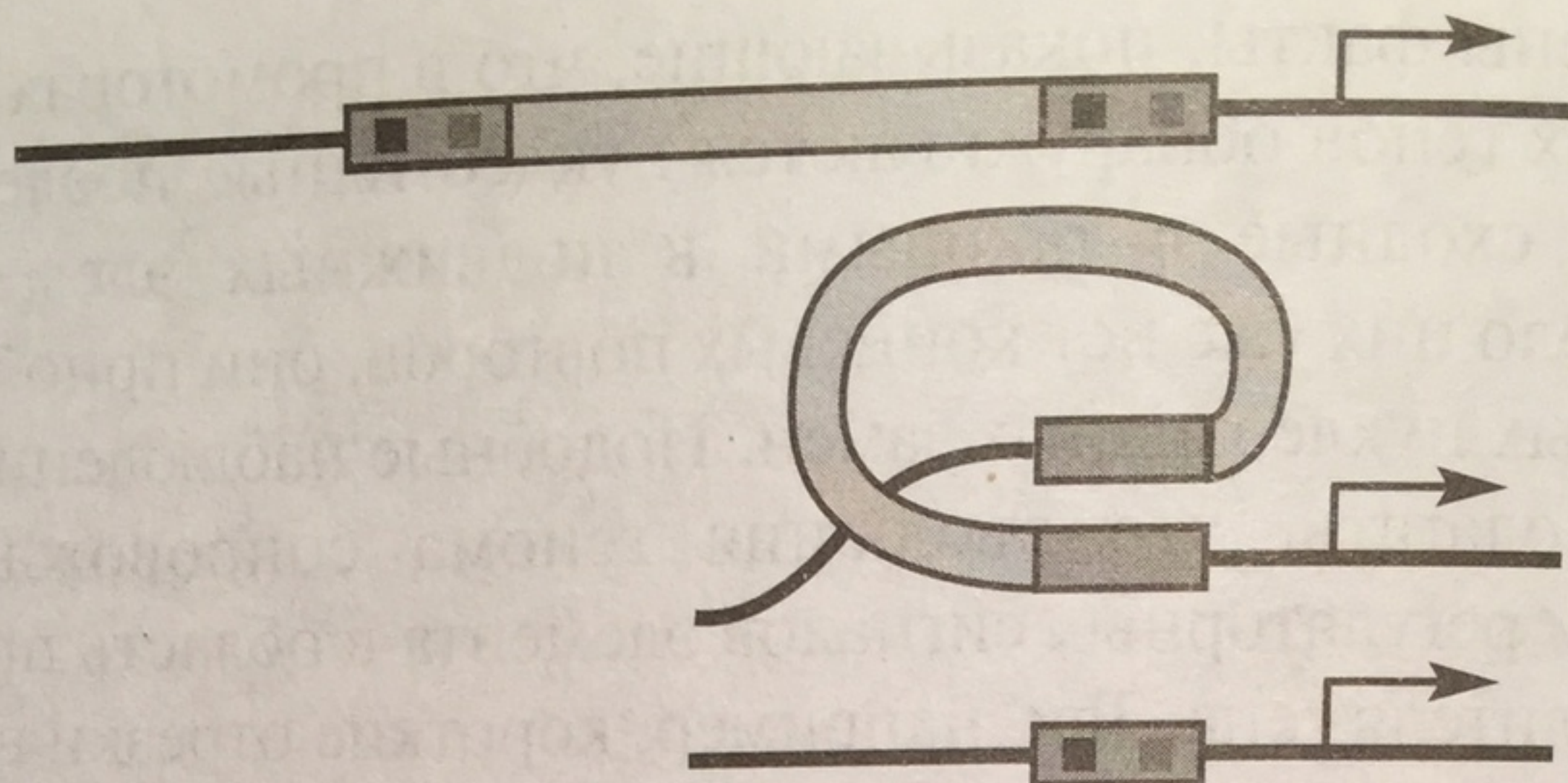


Рис. 3.3. Представление о подвижном промоторе. Ломаная стрелка показывает начало транскрипции гена. Квадраты обозначают расположение разных регуляторных элементов.

промотора может перепрограммировать характер зависимости работы гена как от внешних сигналов, так и от внутриклеточных регуляторных систем.

Попадание ретротранспозонов рядом с геном может привести неожиданно к экспрессии гена в той ткани и на той стадии развития организма, когда ген обычно молчит. Так, например, внедрение ретротранспозона рядом с одним из генов амилазы (фермента, содержащегося в слюне) человека привело к его экспрессии в слюнной железе, тогда как другой вариант гена амилазы работает в поджелудочной железе. У растений нуклеотидные последовательности нескольких внедрившихся друг в друга ретротранспозонов могут составить протяженный регуляторный район (около 500 нуклеотидных пар). Например, это показано для гена, определяющего развитие пыльцы. Ретротранспозоны, как и транспозоны, предпочтительно внедряются в регуляторные области гена. Это обстоятельство и приводит к тому, что подвижные элементы играют столь большую роль в изменчивости и эволюции регуляторных районов генов. С точки зрения представлений о подвижных элементах как об эгоистичной ДНК внедрение в регуляторный район может способствовать выживанию элемента в геноме: это «выгодно» элементу, поскольку ген клетки-хозяина не портится безнадежно, и клетка «терпит» присутствие элемента.

Транскрипция ретротранспозонов может изменяться в ответ на внешние воздействия, например, усиливаться при пониже-



нии температуры. У растений усиление транскрипции этих элементов может наблюдаться при так называемых стрессах, вызванных заражением вирусами или грибами. Если транскрипция усиливается, то создаются условия для образования ДНК-копий ретротранспозонов и их перемещения. Некоторые из таких перемещений, меняющие характер работы генов, могут оказаться полезными для организма и закрепиться в геноме в процессе эволюции под давлением естественного отбора.

Интересные изменения структуры и функциональных характеристик промотора могут происходить не только при перемещении ретротранспозонов, но и транспозонов. Брешь в ДНК, появляющаяся после вырезания транспозона, может «залечиваться», но при этом могут возникать ошибки — утраты или, напротив, короткие дупликации нуклеотидной последовательности. Таким образом, транспозон оставляет в последовательности ДНК след своего бывшего присутствия (рис. 3.4). Обнаружены возникающие таким способом мутации в регуляторной (промоторной) области гена, ответственного за синтез пигмента антоциана в клетках цветка львиного зева. Интересно, что эти «следы» меняют характер окраски, распределение пигмента в тканях сформировавшегося цветка. Чем это может быть вызвано? Вероятно, набор ядерных белков, участвующих в регуляции транскрипции гена, различен в разных клетках, образующих цветок, а результат их воздействия на транскрипцию

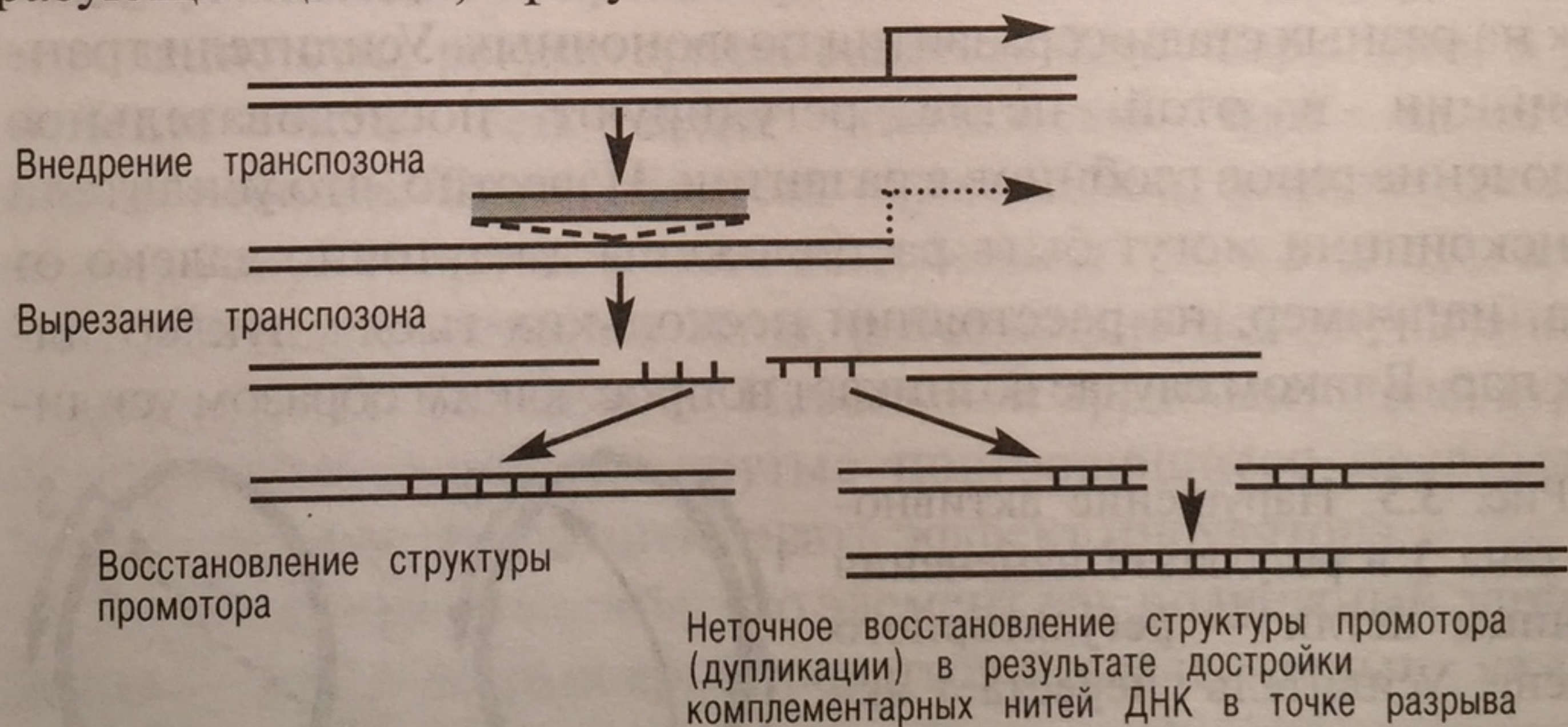


Рис. 3.4. След, оставляемый транспозоном в районе промотора.

Вызванная внедрением и последующим вырезанием транспозона модификация промоторного района гена, определяющего окраску цветков львиного зева.

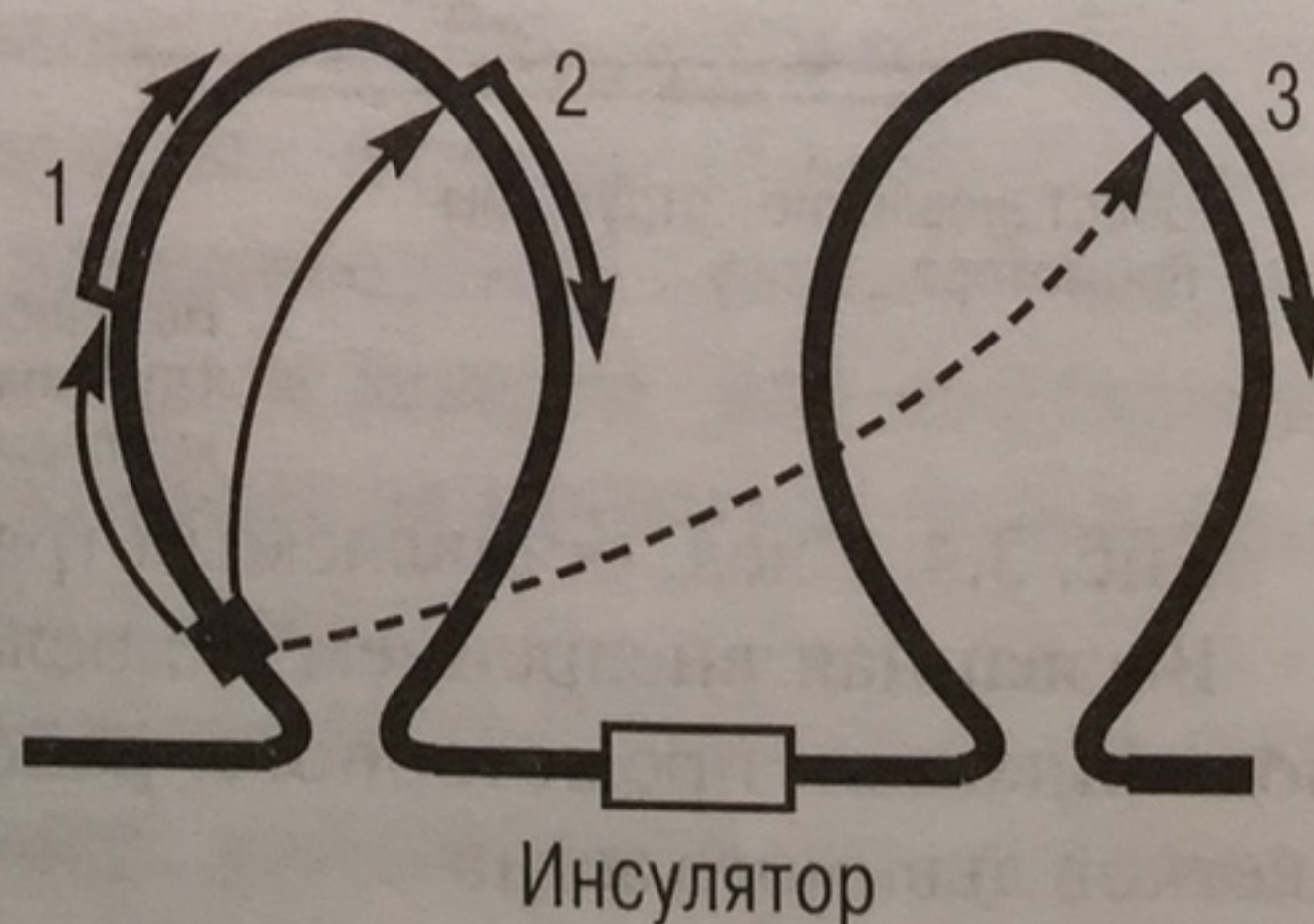


гена синтеза антоциана зависит от нуклеотидной последовательности промотора, изменчивой в результате вызванных элементом повреждений, меняющих сродство промотора к регуляторным белкам. В зависимости от структуры коротких нуклеотидных последовательностей промотор по-разному «интерпретирует» сигналы регуляторных белков: промотор то перестает отвечать на них (бесцветные участки цветка), то, напротив, обеспечивает активную экспрессию гена — розовую или яркую красную окраску участков цветка. Отбор таких мутантных вариантов львиного зева по промоторной области позволяет цветоводам выбирать особо интересные, необычные варианты окраски.

### Изменение подвижными элементами границ гена

Гены эукариот находятся в составе так называемых доменов, функционирующих относительно независимо друг от друга. Домены представляют собой связанные с белками петли ДНК, закрепленные на внутренней мембране клеточного ядра (рис. 3.5). Длина петель сильно варьирует (от 20 до 200 тысяч нуклеотидных пар). В одной петле могут находиться несколько генов или всего один ген. Например, в одной петле находятся гены, кодирующие образование разных вариантов глобинов, образующих после присоединения гема и железа разные типы специфических гемоглобинов, избирательно функционирующих на разных стадиях развития позвоночных. Усилители транскрипции в этой петле регулируют последовательное включение генов глобинов в развитии. Известно, что усилители транскрипции могут быть расположены достаточно далеко от гена, например, на расстоянии нескольких тысяч нуклеотидных пар. В таком случае возникает вопрос, каким образом усили-

Рис. 3.5. Нарушение активности гена 3 в результате изменения границы петли — регуляторного домена. Усилитель перестает активировать ген 3 после внедрения ретротранспозона, несущего нуклеотидную последовательность со свойствами инсультатора.





тели не путают мишени своего влияния — гены. Почему усилитель все-таки действует на определенный ограниченный набор близлежащих генов?

Согласно современным представлениям, это определяется положением генов в одной петле. Петли разграничены друг от друга определенными нуклеотидными последовательностями, получившими название инсуляторов (от английского *insulate* — изолировать), с которыми взаимодействуют специфические белки, узнающие эти последовательности. Наличие короткой последовательности ДНК и белков, узнающих эту последовательность, обеспечивает функцию инсулятора. Гены в составе отдельной петли свободны от влияния близлежащих регуляторных последовательностей ДНК, если последние находятся в другой петле (рис. 3.5). Последовательности чужой петли, если они не ограничены инсулятором, могут оказаться вредными для гена, приводя к потере его активности. Оказалось, что некоторые подвижные элементы, например ретротранспозон *gypsy* (цыган) у дрозофилы, могут нести в своем теле как раз те короткие нуклеотидные последовательности, которые «работают» как инсуляторы. Последовательность инсулятора повторена в теле *gypsy* 12 раз. Чем больше повторов, тем сильнее воздействие инсулятора. Если ретротранспозон *gypsy* внедряется между усилителем и промотором, то согласованное функционирование этих регуляторных районов будет нарушено, в результате чего ген будет полностью или частично инактивирован. Таким образом, перемещения подвижных элементов могут сопровождаться изменением границ петель, каждая из которых включает гены, работающие под управлением определенного усилителя. Небольшой фрагмент тела *gypsy*, включающий вышеупомянутые повторяющиеся последовательности, способен имитировать эффект инсулятора.

Теперь представим себе, что элемент как подвижный дегенирировал, перестал транскрибироваться и, следовательно, уже не может перемещаться с участием ревертазы. Однако сохранение короткой последовательности инсулятора позволит сохранить границу между двумя функциональными доменами — петлями, первоначально возникшую в результате внедрения *gypsy*.



Рассмотренные способы влияния подвижных элементов на активность генов подкрепляют распространенное представление о том, что эволюция организмов шла в большей степени по пути изменения систем регуляции активности генов, а не по пути изменения структуры гена и кодируемого им белка.

### Роль подвижных элементов в перестройках хромосом

Известно, что хромосомы могут обмениваться своими частями по районам гомологии, происходит перекрест (кроссинговер), или рекомбинация участков хромосом. Это нормальный процесс, вносящий свой вклад в так называемую рекомбинативную изменчивость всего генома и отдельных хромосом. Наличие в хромосомах гомологичных по нуклеотидной последовательности копий подвижных элементов позволяет в редких случаях осуществить рекомбинацию по районам их локализации. В результате происходит так называемый неравный кроссинговер, возникают нехватки (делеции) отдельных участков или, наоборот, дубликации, удвоения (рис. 3.6). Общепринято, что дубликации открывают возможность возникновения новых генов за счет дальнейшей изменчивости одного из дублицированных участков, если другой сохраняет свои прежние функции. Внутрихромосомная рекомбинация между двумя элементами может также привести к инверсии — повороту участка хромосомы на  $180^\circ$ . Инверсия участка хромосомы может быть вредна для организма. В то же время инверсии могут способствовать эволюции генома, поскольку они помогают передать потомству случайно сложившееся благоприятное сочетание генов, препятствуя перекресту (кроссинговеру) между гомологичными хромосомами.

Подобные редкие перестройки с участием подвижных элементов и в первую очередь нехватки участка хромосомы могут быть губительными для организма. У человека недавно обнаружен транспозон *mariner*, очень сходный по структуре с транспозонами червей и насекомых. Неравный кроссинговер по его районам приводит к нехватке участка в коротком плече хромосомы 17 человека. Если это событие произойдет в зародышевой клетке при созревании гамет, то хромосома с нехваткой будет

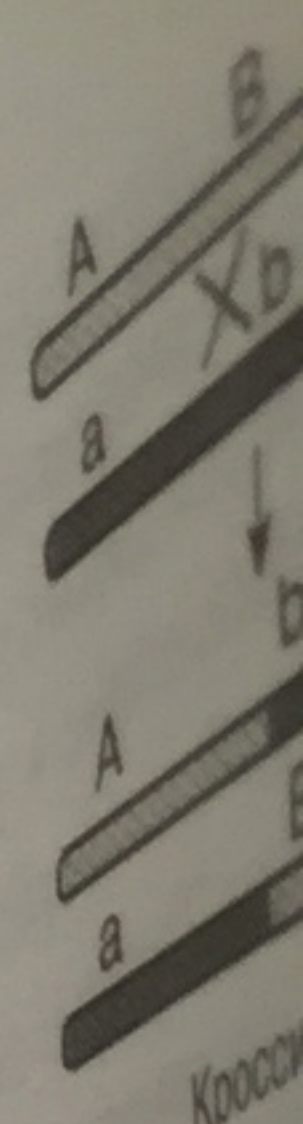


Рис. 3.6. Перестройки хромосом одноставленных подвижных элементов. Передана по методу М. М. Горизон и Э. Э. Эволюция. С открытием размножаться в генетическом материале другому без тического ма

Горизон и Эволюция. С открытием размножаться в генетическом материале другому без тического ма



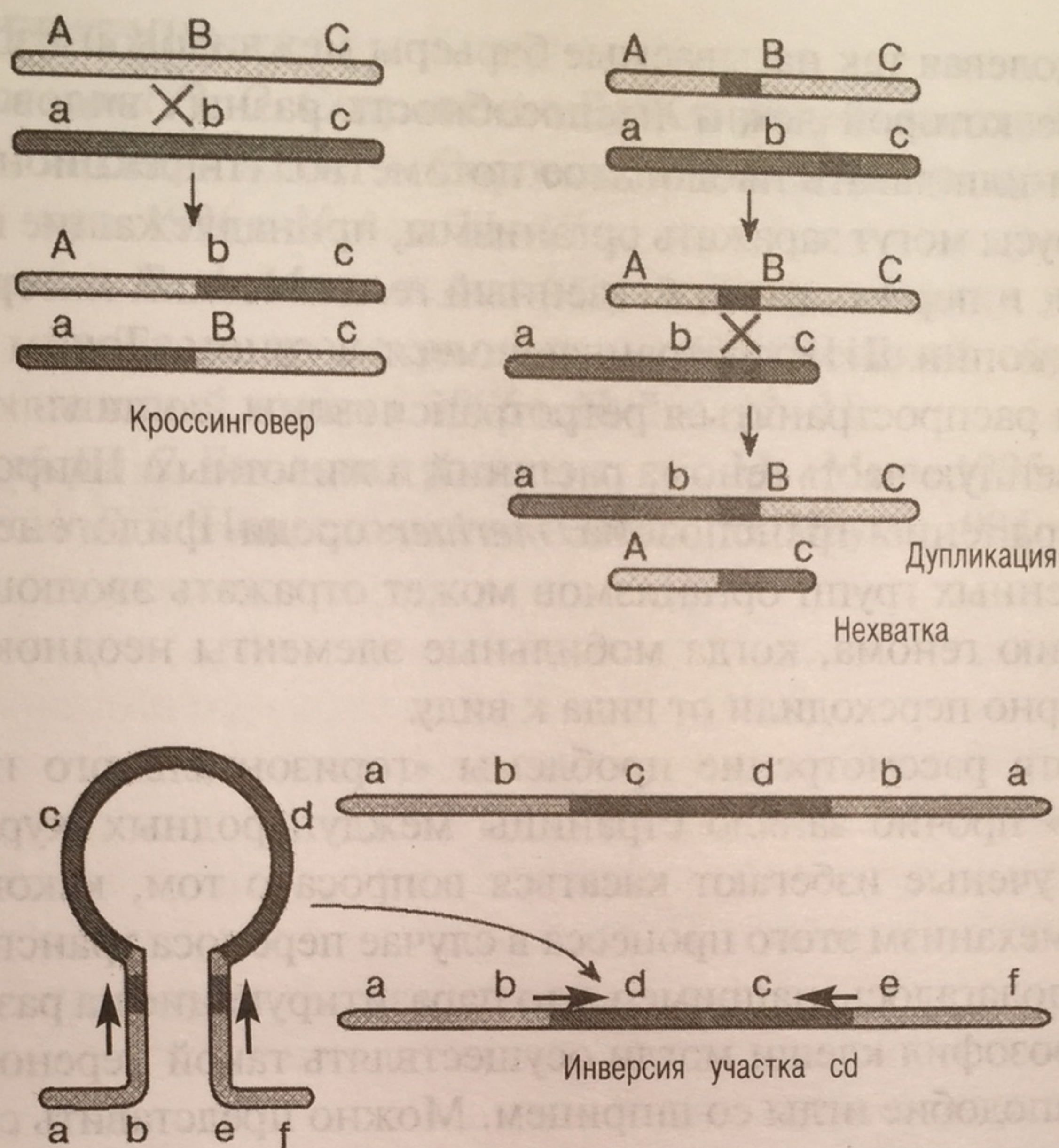


Рис. 3.6. Перестройки хромосом, обусловленные присутствием в хромосомах одинаковых повторяющихся последовательностей, представленных подвижными элементами.

передана потомкам. Такая нехватка приводит к наследственным заболеваниям нервной системы — невропатиям и параличам. Нарушение нормальной структуры гена вследствие неравного кроссинговера по местам локализации ретротранспозона у человека приводит к наследственным болезням, вызванным повышенным содержанием холестерина в крови.

### Горизонтальный перенос генов и эволюция генома

С открытием ретровирусов, способных заражать клетку и размножаться с образованием копии ДНК, способной встраиваться в геном, встал вопрос о возможности переноса генетического материала от одного эукариотического организма к другому без полового процесса. При заражении вирусом генетический материал может переходить от одного вида к другому,



преодолевая так называемые барьеры межвидовой изоляции, в основе которой лежит неспособность разных видов скрещиваться или давать плодовитое потомство. Инфекционные ретровирусы могут заражать организмы, принадлежащие к разным видам, и переносить собственный генетический материал, образуя копии ДНК, встраивающиеся в геном. Таким образом могли распространяться ретротранспозоны, составляющие существенную часть генома растений и животных. Широкое распространение транспозона *mariner* среди филогенетически отдаленных групп организмов может отражать эволюционную историю генома, когда мобильные элементы неоднократно и повторно переходили от вида к виду.

Хотя рассмотрение проблемы «горизонтального переноса генов» прочно заняло страницы международных журналов и книг, ученые избегают касаться вопроса о том, каков может быть механизм этого процесса в случае переноса транспозонов. Предполагалось, например, что паразитирующие на разных видах дрозофил клещи могли осуществлять такой перенос, работая наподобие иглы со шприцем. Можно представить себе, что поедание организмов друг другом может лежать в основе горизонтального переноса, поскольку показано, что ДНК переваривается не до конца и отдельные молекулы могут попадать из кишечника в клетку и ядро, а затем интегрироваться в хромосому. Вопрос о механизмах горизонтального переноса транспозонов остается открытым.

В заключение отметим, что секвенирование (определение нуклеотидных последовательностей) геномов выявило обилие элементов, относящихся к классу подвижных, но в настоящее время в подавляющем большинстве своем потерявших способность к перемещению. В геноме человека элементы семейства L1 составляют чудовищно большую часть ДНК — около 20% массы ДНК. Функциональная роль этих элементов остается неразгаданной. Высказываются самые разнообразные, но далеко не доказанные гипотезы об их возможных функциях.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Фаворова О. О.* Сохранение ДНК в ряду поколений: репликация ДНК. — Соросовский образовательный журнал. 1996 г. № 4. с. 11–17.
2. *Гвоздев В. А.* Механизмы регуляции активности генов в процессе транскрипции. — Соросовский образовательный журнал. 1996 г. № 2. с. 22–31.
3. *Гилберт С.* Биология развития. т. 3. М. «Мир» 1995.
4. *Хесин Р. Б.* Непостоянство генома. М. Наука. 1984.



## ГЛАВА 4

# КАК ГЕНЫ КОНТРОЛИРУЮТ РАЗВИТИЕ

### Вступление

Одна из ключевых проблем современной генетики — проблема индивидуального развития. Что это такое — генетика индивидуального развития? Это раздел генетики, изучающий, как гены контролируют развитие зародыша, формирование его органов и тканей, клеточную специализацию и специфическую организацию разных частей тела.

Генетика развития оформилась на стыке, по крайней мере, трех научных дисциплин — генетики, экспериментальной эмбриологии и молекулярной биологии. Именно комбинация методических подходов, свойственных этим наукам, позволяет проследить путь от гена к признаку.

Путь этот непростой. Формообразовательные процессы в ходе эмбриогенеза требуют сложнейших взаимодействий как генов, так и их продуктов друг с другом. На основе этих взаимодействий направляются перемещения клеточных масс, складывающихся, в конечном итоге, в органы и ткани. Форма возникает за счет распределения химических веществ, образуемых под контролем генных «каскадов».

Потому-то очень важно выявить каскады генов, участвующих в этом процессе, и роль каждого из них в регуляции формообразования.

Настоящая глава как раз и посвящена описанию генов и генных каскадов, которые были открыты совсем недавно, и знание которых преобразило наши представления о законах индивидуального развития.



## Откуда берет начало онтогенез?

Какой момент можно считать началом индивидуального развития? Первое деление дробления? Оплодотворение яйцеклетки? Морган справедливо заметил, что за точку отсчета надлежит принимать еще более ранний период времени, а именно — созревание яйцеклетки. Он писал, что неправильно считать ее недифференцированной системой, что на самом деле она является самой высокоспециализированной клеткой в организме, поскольку именно в ходе ее созревания закладывается план будущего строения организма.

Этот тезис Моргана ставит этические проблемы при работе с бластоцистами (самыми ранними эмбрионами) человека с целью получения из них «запчастей» для трансплантации. Согласно этому тезису живая бластоциста является полноценным зародышем человека, и экспериментальные манипуляции с ней означают убийство.

И действительно, развитие яйцеклетки, по сути дела, представляет собой последовательное формирование неоднородности ее цитоплазмы, в результате чего осуществляется так называемая *ооплазматическая сегрегация*. В этот период функционируют почти все гены (во всяком случае, уникальные последовательности ДНК), так что в яйцеклетке содержится набор самых разнообразных матричных РНК (мРНК), ответственных за синтез белков, многие из которых станут нужными лишь на поздних стадиях развития. Ядро развивающейся оплодотворенной яйцеклетки функционирует, следовательно, как бы с опережением, работая не только на настоящее, но и на будущее.

### Что такое ооплазматическая сегрегация?

В ходе ооплазматической сегрегации формируются те региональные особенности цитоплазмы, которые как бы намечают, «преформируют» на химическом уровне план строения будущего организма. В основу формирования этого плана лежит образование так называемых *полярных градиентов* распределения биологически активных веществ.

Полярный градиент — это неравномерное распределение вещества вдоль оси зародыша с постепенным падением его концентрации от одного полюса к другому.



Яйцеклетка характеризуется, в частности, передне-задним (анимально-вегетативным) градиентом, который проявляется в постепенном падении концентрации РНК и белков, уменьшению активности синтеза РНК и белков и др. в направлении от анимального (головного) к вегетативному (хвостовому) полюсу. В вегетативной области яйца, напротив, сосредоточены инертные запасные питательные вещества.

Иными словами, яйцеклетка — отнюдь не гомогенное образование, но *гетерогенная, химически преформированная (предобразованная), высокоспециализированная система*. Значение этой преформации может быть выявлено экспериментально. Например, бельгийский цитолог и эмбриолог Жан Браше с помощью использования разных режимов центрифугирования нарушал градиентное распределение вещества цитоплазмы двумя способами:

1. Разрушал систему градиентов, вызывая равномерное распределение РНК, белков и других веществ по цитоплазме.
2. Расчленял единый передне-задний градиент на два самостоятельных градиента.

Эти нарушения по-разному сказывались на судьбе развивающегося зародыша. В *первом* случае развитие останавливалось на самых ранних стадиях, и зародыш погибал. Во *втором* случае возникал двухголовый зародыш (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Появление двухголового зародыша при нарушении распределения стимулирующих веществ в эмбрионе (по опытам Ганса Шпемана).



Таким образом, при отсутствии градиента распределения система осевых органов вообще не формируется, а двум градиентам распределения соответствуют как бы два сращенных своеобразных «сиамских близнеца».

В чем же дело? По-видимому, в том, что неравномерное распределение РНК ведет к регионально специфическому синтезу соответствующих белков в развивающемся зародыше. Уже на ранних стадиях его развития, в ходе дробления бластомеры (клетки, образующиеся при дроблении) приобретают определенные свойства, отличающие их друг от друга как в физиологическом, так и в молекулярном отношении. Очевидно, именно эти события обуславливают специфичность взаимоотношений ядра и цитоплазмы и возникающей на основе этих взаимоотношений активности разных генов. Как принято говорить в генетике, их дифференциальной активности.

### Чудесные свойства полярной плазмы

У некоторых организмов, например у асцидий, неоднородность цитоплазмы яйцеклетки можно заметить по разнице в окраске разных ее частей. Достаточно рано проявляется у них и неоднородность в распределении некоторых белков.

Иногда специфически выделяется та или иная часть цитоплазмы, как например, так называемая *полярная плазма* яиц некоторых насекомых, включая дрозофилу, формирующаяся на заднем полюсе яйца, богатая РНК и характеризующаяся четко выраженной зернистой структурой. Клеточные ядра, которые попадают в эту цитоплазму, дают начало половым клеткам.

Если область полярной плазмы облучить ультрафиолетом, то развившиеся из таких локально облученных яиц зародыши будут стерильны, поскольку оказываются лишенными половых клеток. Микроинъекции полярной плазмы в различные участки развивающегося раннего зародыша вызывают образование половых клеток в необычном месте.

### Отчего яйцеклетки (ооцит) обладают полярностью?

Итак, цитоплазма яйца становится неоднородной в результате процесса ооплазматической сегрегации. Возникает вопрос, чем вызвана эта сегрегация, от каких факторов зависит форми-



рование градиентов? Можно считать твердо установленной обусловленность этих событий положением ооцита (оплодотворенных яйцеклеток) в материнском организме.

Дело в том, что, начиная с самых ранних стадий формирования яйцеклетки, ее полюса находятся в неравном положении относительно окружающих их трофических (питающих) клеток. Всегда один из полюсов ооцита окружен большим количеством питающих клеток, снабжающих его через специальные каналцы различными веществами — РНК, белками, а у некоторых жуков даже и митохондриями (рис. 4.2).

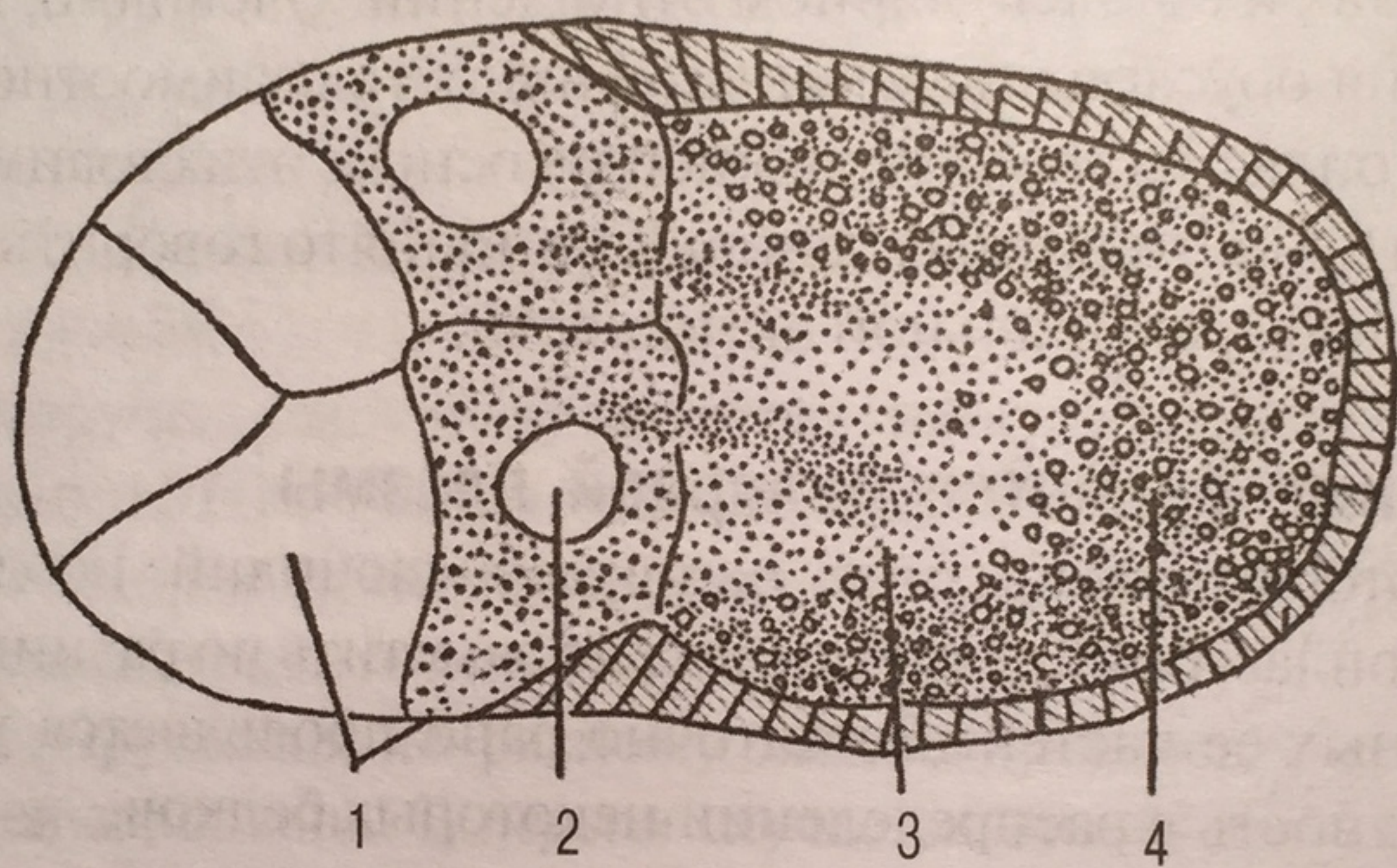


Рис. 4.2. «Миграция» клеточных органов — митохондрий из питающих клеток в яйцеклетку.

1 — питающие клетки, 2 — ядро, 3 — митохондрии, 4 — ооцит.

Таким образом, поставленный в более благоприятное положение относительно питающих клеток полюс ооцита, становится впоследствии, анимальным (головным). Ясно, что формирование анимально-вегетативного градиента зависит от влияния материнского организма.

### Как формируется яйцеклетка?

Как гены контролируют формирование градиентов, а следовательно, и план строения будущего организма в ходе оогенеза? Естественно, что наиболее удобным объектом исследования этого контроля является знаменитая плодовая мушка дрозофила в силу ее хорошей генетической изученности.



Яйцеклетка дрозофилы развивается из общей с трофоцитами клетки-предшественника. Эти клетки-предшественники выделяются очень рано, после того как ядра, дающие начало половому пути (т. е. развитию половых клеток), попадают в область полярной плазмы, в образовании которой важную роль играет ген *oscar*.

Каждая такая клетка претерпевает 4 деления, так что возникает 16 клеток, одна из которых будет половой. Остальные клетки становятся питающими (трофоцитами) и соединены с яйцеклеткой цитоплазматическими мостиками, по которым в нее поступают различные вещества, принимающие участие в формировании градиентов.

Как уже упоминалось, ДНК хромосом трофических клеток претерпевают многократное деление (так называемая политенизация), что существенно активизирует их функционирование в процессе обслуживания яйцеклетки.

Из материнской ткани образуется также около 1000 мелких фолликулярных клеток, окружающих дифференцирующийся ооцит с трофическими клетками.

Будущий передний конец эмбриона располагается в области яйцеклетки, прилежащей к трофоцитам, а более выпуклая поверхность яйца становится брюшной частью эмбриона.

### **Как гены контролируют формирование градиентов?**

Далее начинается активное функционирование материнских генов в питающих клетках.

Можно выделить три системы генов, особенно важных для формирования градиентов. Первая система генов обеспечивает формирование анимально-вегетативного (головно-хвостового) градиента (рис. 4.3). Вторая — дорзо-вентрального (спино-брюшного) градиента. Третья — синтез продуктов, необходимых для формирования специфических головных и хвостовых структур.

Наиболее изучена первая система генов. Среди них главным является ген *bicoid*, содержащий так называемый гомеобокс, специфическую, консервативную последовательность ДНК из 180 нуклеотидных пар (см. ниже). В случае его мутации нарушается развитие головного конца дрозофилы.



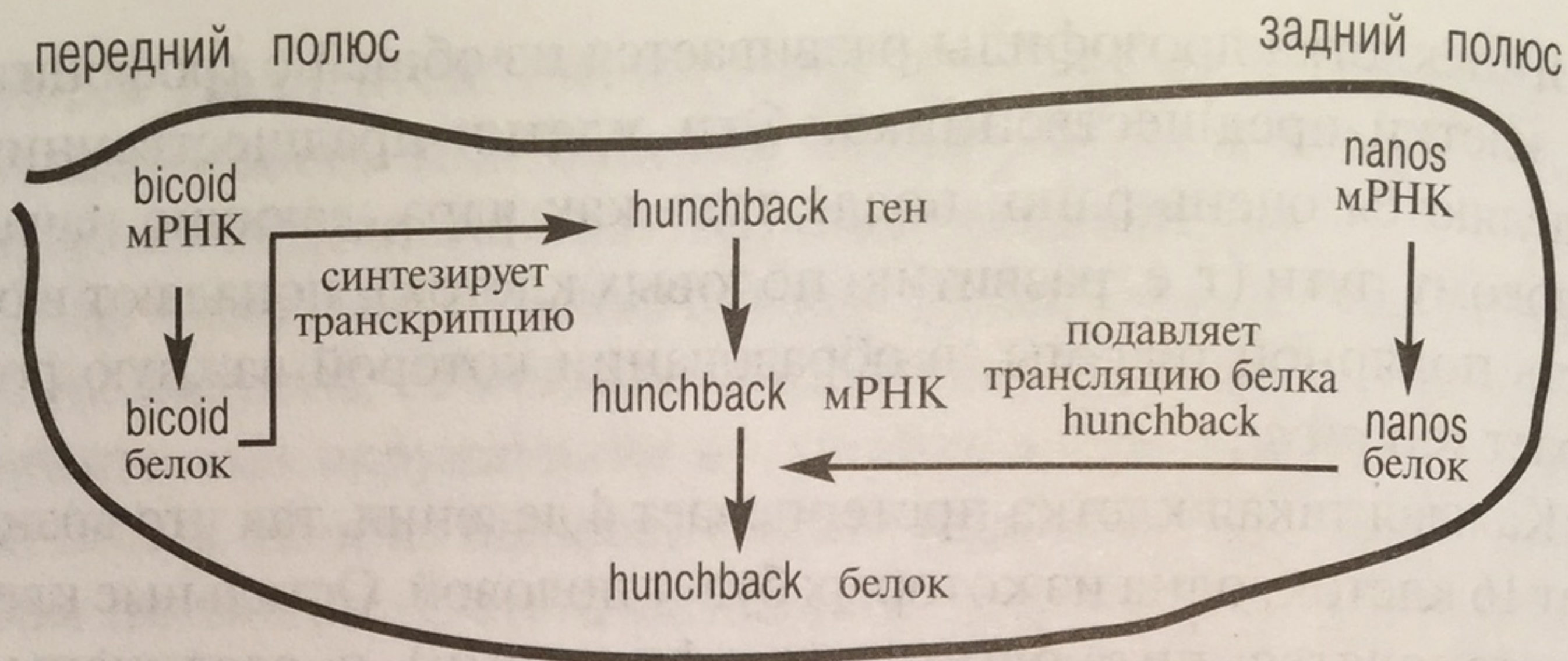


Рис. 4.3. Схема взаимодействия генов, контролирующих формирование передне-заднего градиента яйца. Продукт гена *bicoid* активирует ген *hunchback*, который начинает синтезировать матричную РНК для соответствующего белка. Однако белок *nanos*, скапливающийся на заднем полюсе эмбриона, подавляет синтез белка *hunchback* в этой области. В результате задний конец эмбриона формируется нормально.

У эмбрионов — носителей мутации по этому гену — задняя часть развивается нормально, но нарушено развитие передних брюшных сегментов, а вместо головы и груди развиваются структуры, свойственные заднему концу.

Если методами молекулярной генетики исследовать локализацию соответствующей матричной РНК, то можно проследить ее транспорт из питающих клеток в передний полюс развивающегося ооцита. В результате формируется четко выраженный анимально-вегетативный градиент распределения продукта этого гена. Такие продукты принято называть *морфогенами*.

С другой стороны, питающие клетки, окружающие задний полюс яйцеклетки, «поставляют» в нее РНК, синтезированную геном *nanos*. У мутантов *nanos* нарушается развитие заднего конца зародыша. Если *nanos* РНК инъецировать в передний конец эмбриона, она может индуцировать формирование в головном конце различных структур, свойственных заднему полюсу. Белок *nanos* синтезируется в области заднего полюса и затем транспортируется в область брюшных сегментов.

В формировании плана строения организма на самых ранних этапах созревания яйцеклетки принимает участие еще один очень важный ген, который активно функционирует не только в материнском, но и в зиготическом геноме (т. е. в геноме самой



оплодотворенной яйцеклетки). Это ген *hunchback*. Он активируется белком *bicoid*, а потому его продукт накапливается, как и *bicoid*, в передней половине зародыша и подавляет гены, активные в брюшных сегментах, так что в зоне его распределения формируются головные и грудные структуры.

В норме белок *nanos* тормозит синтез белка материнской РНК *hunchback*. Именно это и является основной его функцией. Если имеют место мутации, нарушающие функционирование как *nanos*, так и *hunchback*, то развивается нормальный организм.

Отсюда следует, что продукт гена *hunchback* «мешает» развитию хвостового конца, а блокирующий эффект со стороны гена *nanos* как бы устраняет чинимые им помехи.

Рассмотрим рисунок 4.4.

А. Вот что происходит в норме. В отложенном яйце матричная РНК *hunchback* распределена равномерно по всему объему. Однако белок *hunchback* (как запасенный до оплодотворения, так и синтезированный в яйце после оплодотворения) в заднем полюсе отсутствует, поскольку функция его матричной РНК блокирована белковым продуктом гена *nanos*, накапливающимся в хвостовом отделе.

*Hunchback* не дает развиваться хвостовым структурам в переднем отделе эмбриона, а в задних отделах ген *nanos* блокирует его синтез, и хвостовые структуры развиваются, как и положено в норме.

Б. А вот что случается, если ген *nanos* мутировал и потерял способность «работать». Поскольку его продукт отсутствует, продукт гена *hunchback* распространяется по всему яйцу и мешает формированию хвостовых структур. Развитие нарушается, и на стадии личинки муха погибает.

В. Однако, если наряду с отсутствием продукта гена *nanos* в отложенной яйцеклетке в результате соответствующей мутации подавлен синтез продукта гена *hunchback*, ничто не мешает формированию хвостовых структур.

Головные структуры также формируются, поскольку в оплодотворенной яйцеклетке продукт гена *hunchback* накапливается только в передней (головной) области эмбриона. Налицо, таким образом, все условия для нормального развития.



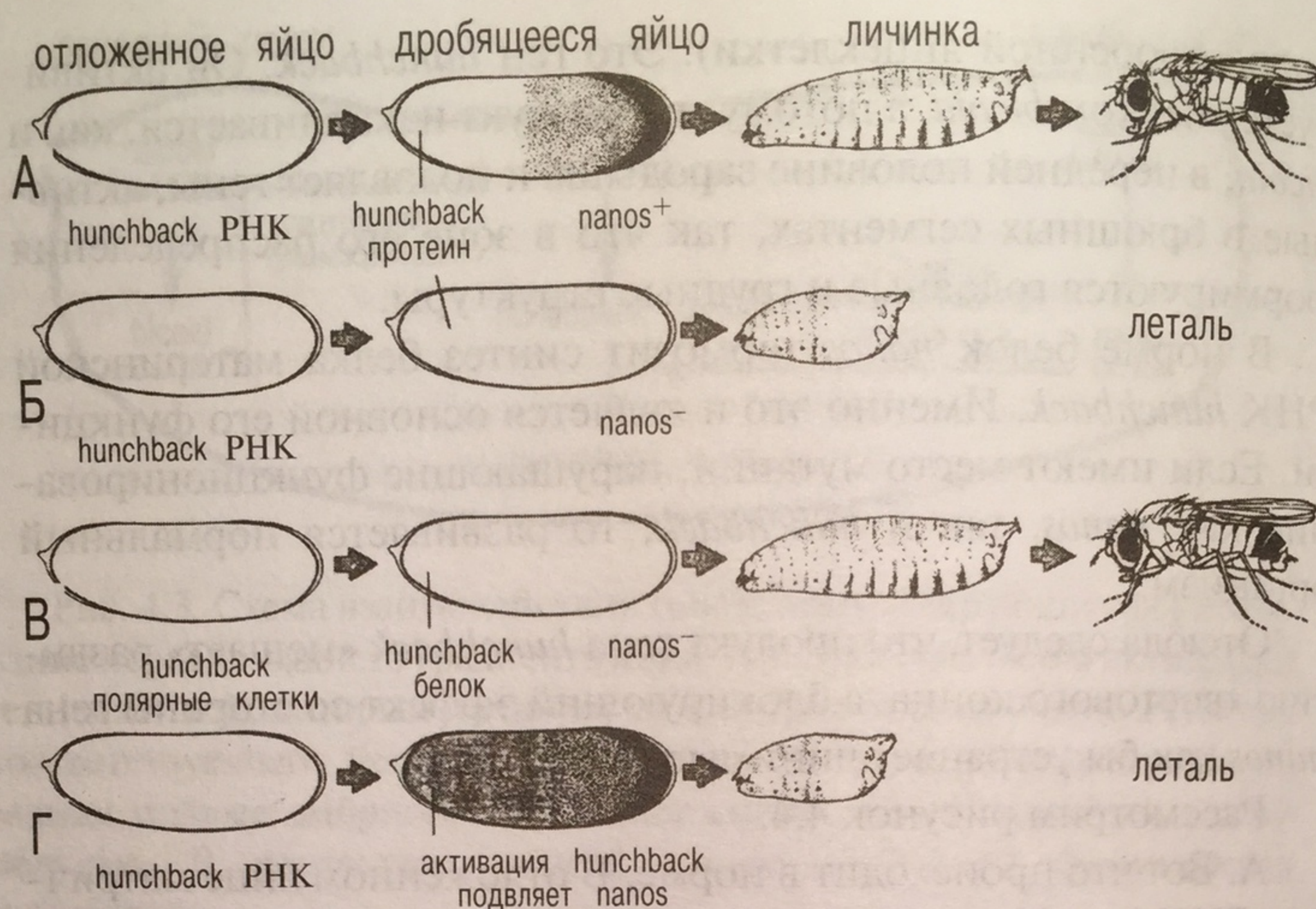


Рис. 4.4. Роль генов *hunchback* и *nanos* в регуляции развития дрозофилы.

Г. Если с помощью специальных методов заставить ген *hunchback* работать с повышенной активностью, то белок *nanos* не хватит для того, чтобы целиком блокировать синтез его белкового продукта, даже если ген *nanos* нормален. Тогда белок *hunchback* накапливается в достаточно большом количестве, чтобы помешать формированию хвостовых структур.

Вторая и третья системы генов контролируют формирование спино-брюшного градиента и работают по тому же самому принципу, как и первая, только участвуют в этой «работе» другие гены.

Итак, неоднородность цитоплазмы созревающей яйцеклетки и формирование полярных градиентов, химически преформирующих план строения будущего организма, реализуется на основе взаимодействия трех систем генов и при участии питающих клеток материнского организма, окружающих ооцит.

### Классификация генов сегментации

В реализации плана строения организма ключевое значение имеет его сегментация, деление на головной, грудной, брюшной отделы и их производные.



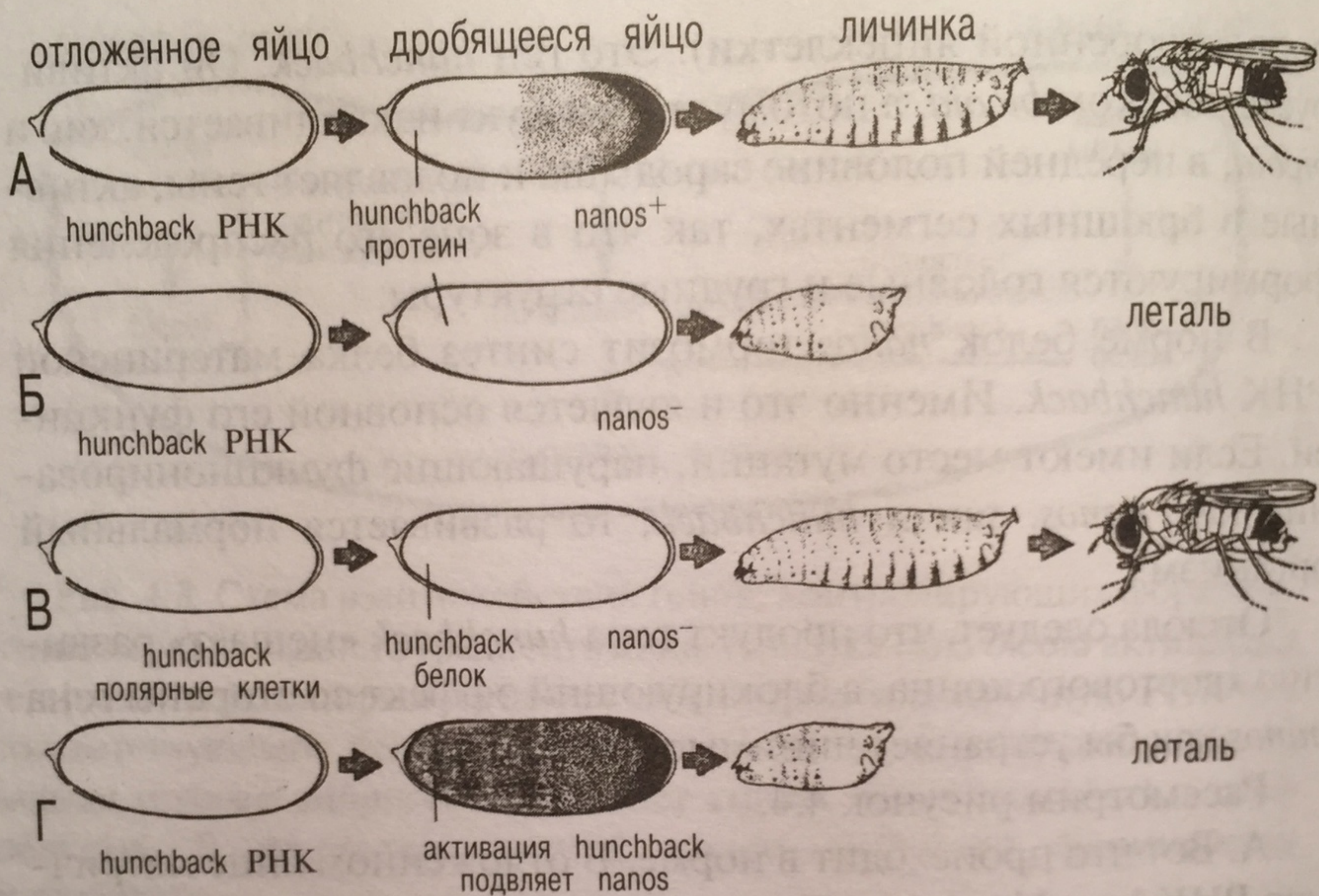


Рис. 4.4. Роль генов hunchback и nanos в регуляции развития дрозофилы.

Г. Если с помощью специальных методов заставить ген hunchback работать с повышенной активностью, то белка nanos не хватит для того, чтобы целиком блокировать синтез его белкового продукта, даже если ген nanos нормален. Тогда белок hunchback накапливается в достаточно большом количестве, чтобы помешать формированию хвостовых структур.

Вторая и третья системы генов контролируют формирование спино-брюшного градиента и работают по тому же самому принципу, как и первая, только участвуют в этой «работе» другие гены.

Итак, неоднородность цитоплазмы созревающей яйцеклетки и формирование полярных градиентов, химически преформирующих план строения будущего организма, реализуется на основе взаимодействия трех систем генов и при участии питаю-



Этот процесс является универсальным в животном мире и характеризуется двумя основными признаками — количеством сегментов и их качеством. Соответственно различают две группы генов, ответственных за развитие этих признаков: *сегрегационные* и *гомеозисные*.

Сегрегационных генов, определяющих число сегментов у плодовой мушки дрозофилы, известно более двух десятков, их мутации вызывают нарушения в развитии передне-задней полярности сегментов, в результате чего происходит их слияние, уменьшение количества и образование нежизнеспособных уродов. За открытие и изучение этих генов американский генетик Эдвард Льюис и немецкие генетики Кристина Нюссляйн-Вольхардт и Эрик Вишхаус были удостоены Нобелевской премии.

Различают несколько групп сегрегационных генов. Это гены «материнского эффекта», которые контролируют формирование градиентов в ходе развития (о них шла речь выше), гар гены, pair-rule гены, гены сегментарной полярности, последовательно осуществляющие сегментацию зародыша и подготавливающие почву для функционирования гомеозисных генов. Следует особо отметить, что гены сегментации начинают функционировать в тот период, когда морфологически и следов-то сегментации нет, задолго до того, как сегментация морфологически оформится, т. е. они также работают с опережением, «на будущее».

Сегрегационные гены последовательно активируются в процессе индивидуального развития (рис. 4.5). В первую очередь активируются так называемые гар гены (от английского слова гар — брешь, пролом, щель). Их функция — синтез матричной РНК — стимулируется продуктами генов материнского эффекта, формирующими градиенты в ходе созревания яйцеклетки.

В результате данного процесса зародыш подразделяется на несколько пространственных отделов со своей химической спецификой. На фоне специфического распределения продуктов гар генов, под влиянием этих продуктов активируются pair-rule гены, которые «дробят» зародыш на еще более мелкие повторяющиеся части (рис. 4.6). Как следует из рис. 4.5 — 4.6 все сегрегационные гены, последовательно активируемые в ходе



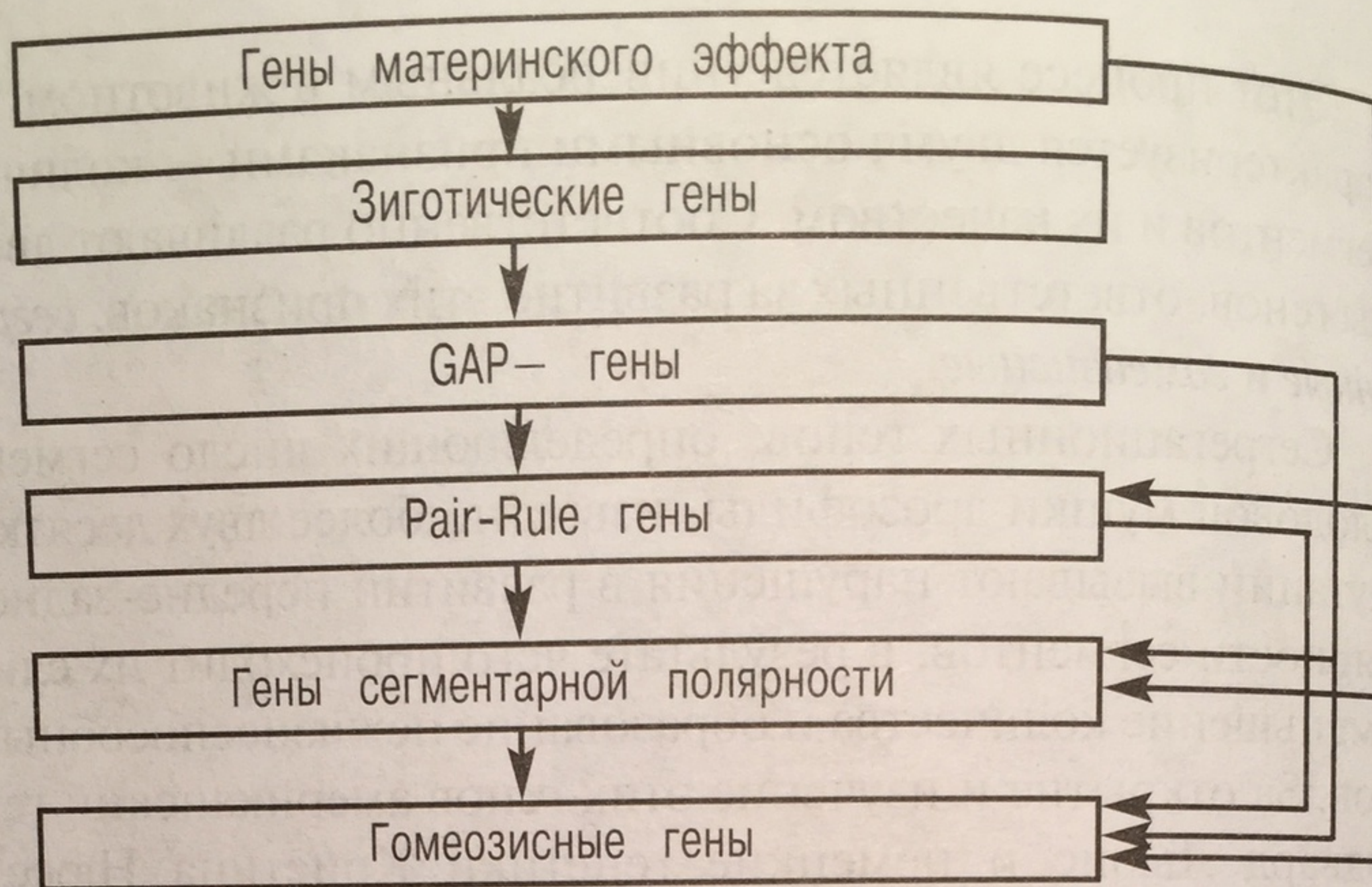


Рис. 4.5. Схема взаимодействия генов сегментации у дрозофилы.

развития эмбриона дрозофилы, взаимодействуют друг с другом и оказывают друг на друга взаимные влияния через кодируемые ими продукты. Активация сегрегационных генов подготавливает «почву» для функционирования ключевой системы генов, обеспечивающих качественную спецификацию сегментов, — системы гомеозисных генов.

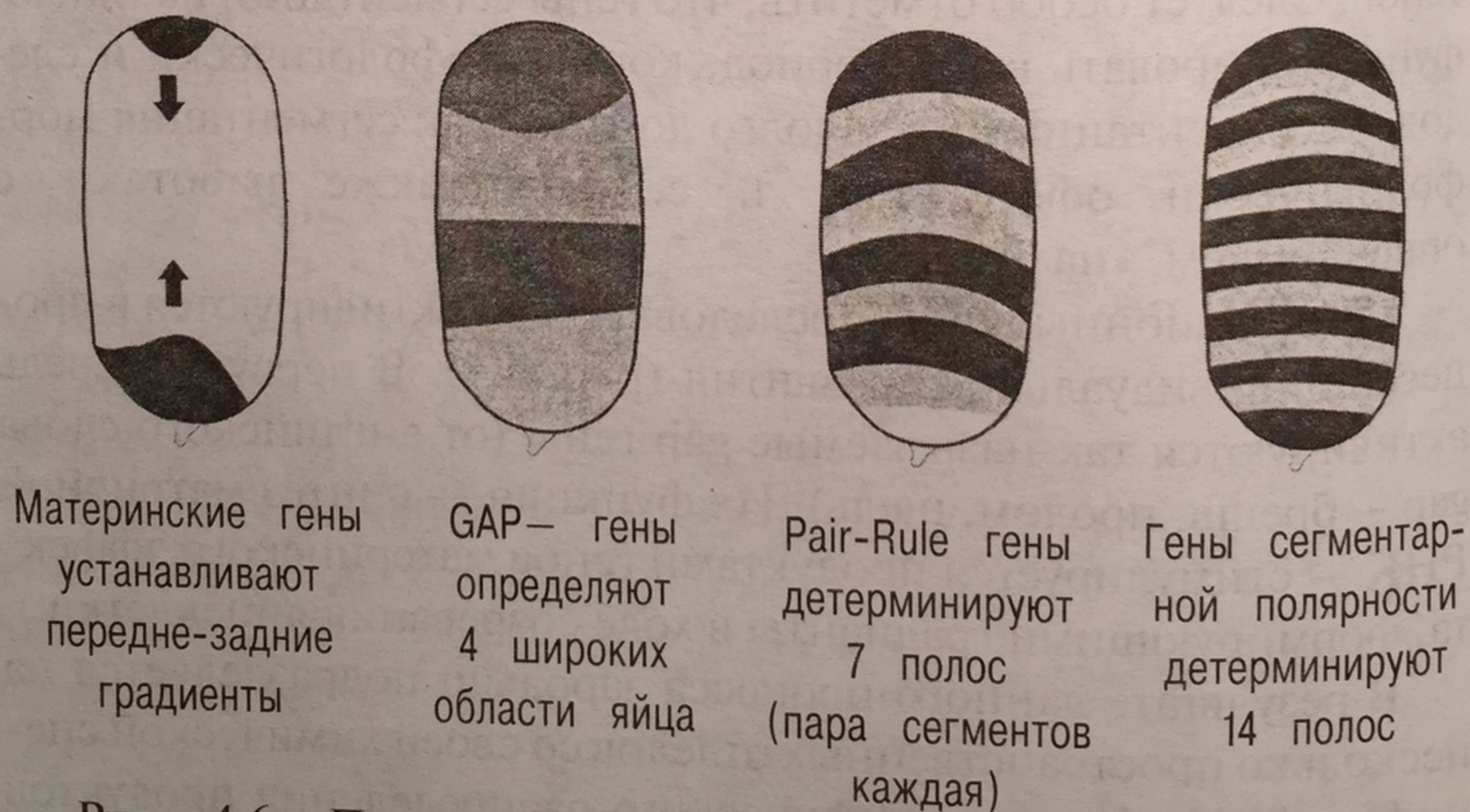


Рис. 4.6. Последовательное проявление различных генов сегментации в ходе индивидуального развития дрозофилы. Различным образом заштрихованные полосы отражают последовательную гетерогенизацию развивающегося эмбриона дрозофилы. По Lewin, 1999.



## Открытие гомеозисных генов, их роль в развитии

Название этой группы генов происходит от термина «гомеозис», который ввел в 1894 г. один из классиков генетики Уильям Бэтсон. Под *гомеозисом* он понимал *превращение одной части тела в другую*. Гомеозисные гены, следовательно, не представляют собой нечто самостоятельное, но являются частью специфической системы генов, контролирующих сегментацию тела насекомых, в частности, дрозофилы, и других организмов. Примером гомеозисных мутаций является превращение антенны в ногу или аристы в ногу (рис. 4.7).

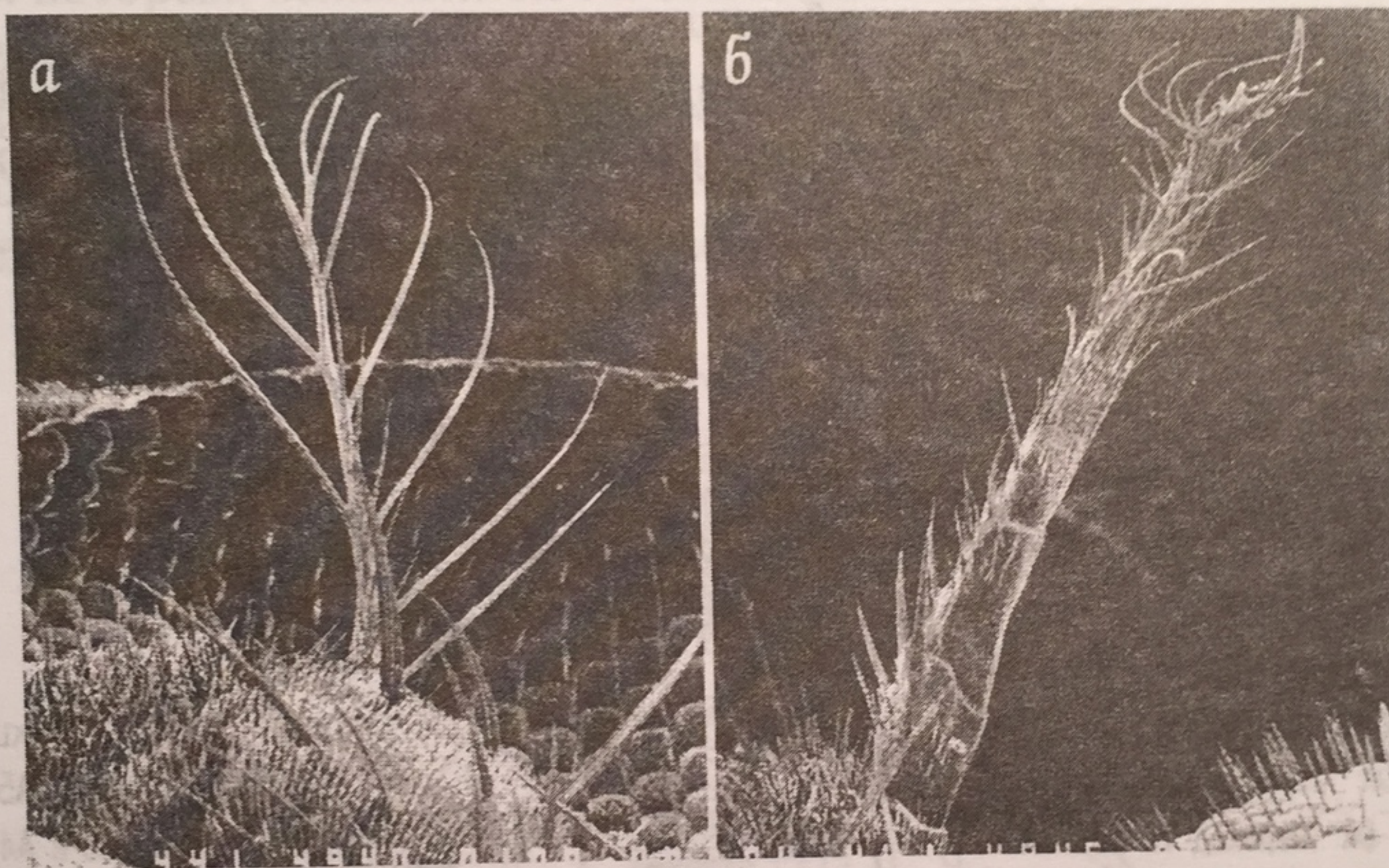


Рис. 4.7. Пример гомеозисной мутации. Превращение осязательного органа дрозофилы — аристы (слева) в ногу (справа). С препарата российского генетика О. Б. Симоновой.

Весьма курьезный случай отмечен в хирургической практике: на голове пациента вырос половой член, который хирургам пришлось удалять, и который при гистологическом анализе обнаружил наличие всех свойственных нормальному половому члену структур. Возможно, это был вариант гомеозисной мутации у человека.

Гомеозисные гены, которых у дрозофилы описано около полусотни, как уже отмечалось, контролируют качественные особенности сегментов и в свою очередь подразделяются на два комплекса: *Antennapedia-Complex* (ANT-C) и *Bithorax-Complex* (BX-C).



Гены, принадлежащие к ANT-C, контролируют развитие головных сегментов, при утрате функции гена *Antp* область тела, включающая заднюю часть первого грудного сегмента T1, весь второй грудной сегмент T2 и переднюю часть T3, приобретают свойства головных сегментов, что проявляется в образовании головных структур в грудной области. Наоборот, в случае мутаций гена *Antp*, происходит образование грудных структур на голове. Таким образом, от определенных генов зависит выбор программы развития, определяется путь, по которому клетка будет «двигаться» дальше, во что превращаться — в кожную, в нервную, в головную или брюшную клетку.

Гены комплекса BX-C ответственны за развитие грудных и брюшных сегментов. Рассмотрим действие гомеозисных генов на примере BX-C комплекса.

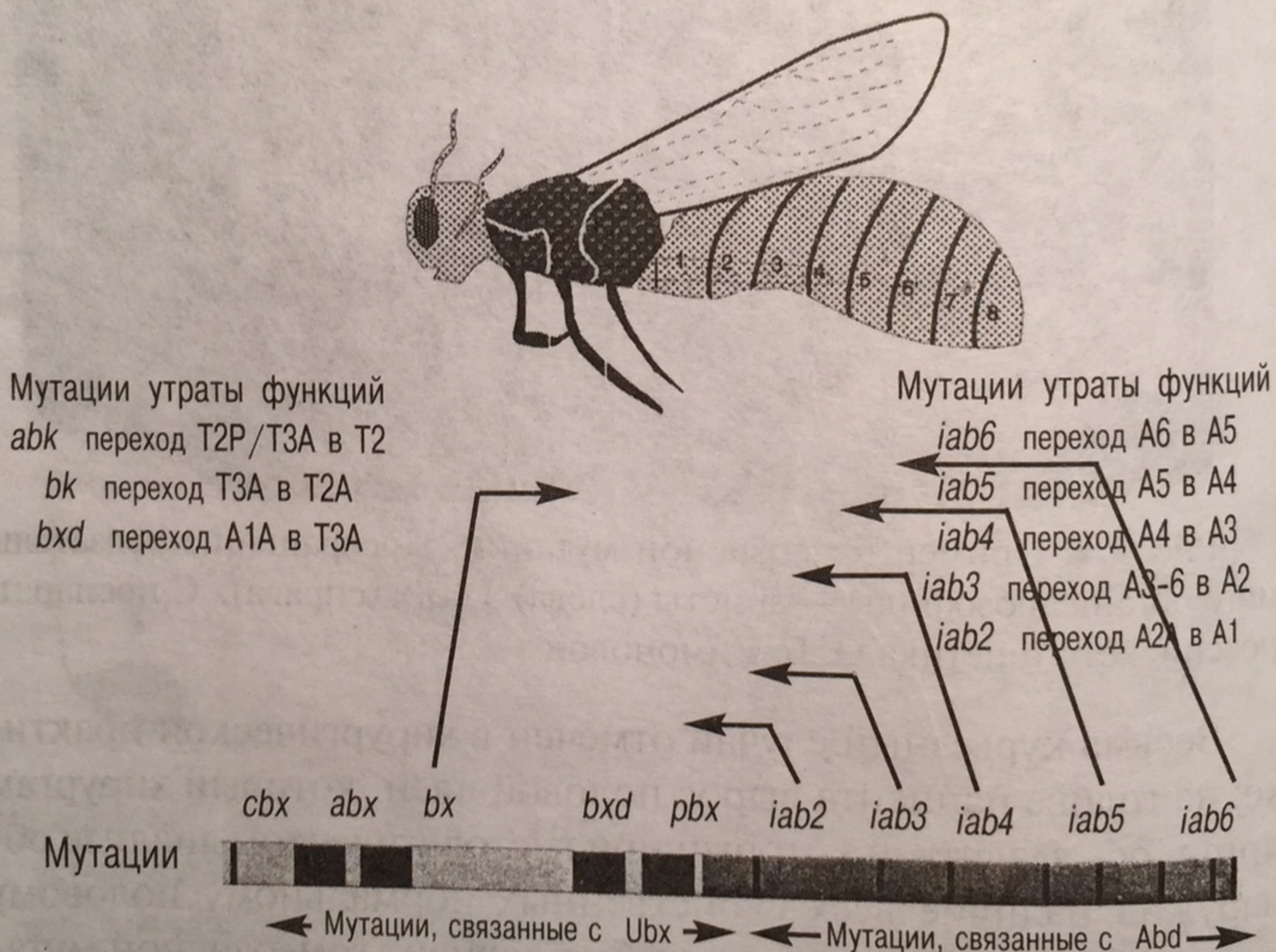


Рис. 4.8. Так работают гомеозисные гены.

Мутации гена, контролирующего развитие того или иного сегмента, вызывают его превращение в «двойника» впереди лежащего сегмента (или его передней или задней части). Этот процесс показан стрелками. Внизу обозначены соответствующие гены (*cbx*, *abx* и т. д.). T1, T2, T3 — грудные сегменты, A — передняя часть сегмента, P — задняя часть сегмента, A1, A2, A3 и т. д. — брюшные сегменты.



Этот комплекс состоит из трех «отделов», которые называются: *Ultrabithorax* (Ubx), ответственный за развитие грудных сегментов, а также *Abdomen-A* и *Abdomen-B*, контролирующие дифференцировку брюшных сегментов. Все они построены и функционируют по единому принципу

Так, например, гены, входящие в состав области Ubx, характеризуются двумя основными особенностями. Во-первых, они собраны в единый блок, так называемый *кластер* в небольшом участке 3-й хромосомы. В этот кластер входит пять генов, функции которых, выявленные на основании их мутаций, показаны на рис. 4.8. Вторая особенность — *коллинеарность* в расположении генов и контролируемых ими признаков. Она заключается в том, что положение генов в комплексе ВХ-С соответствует последовательности контролируемых ими органов.

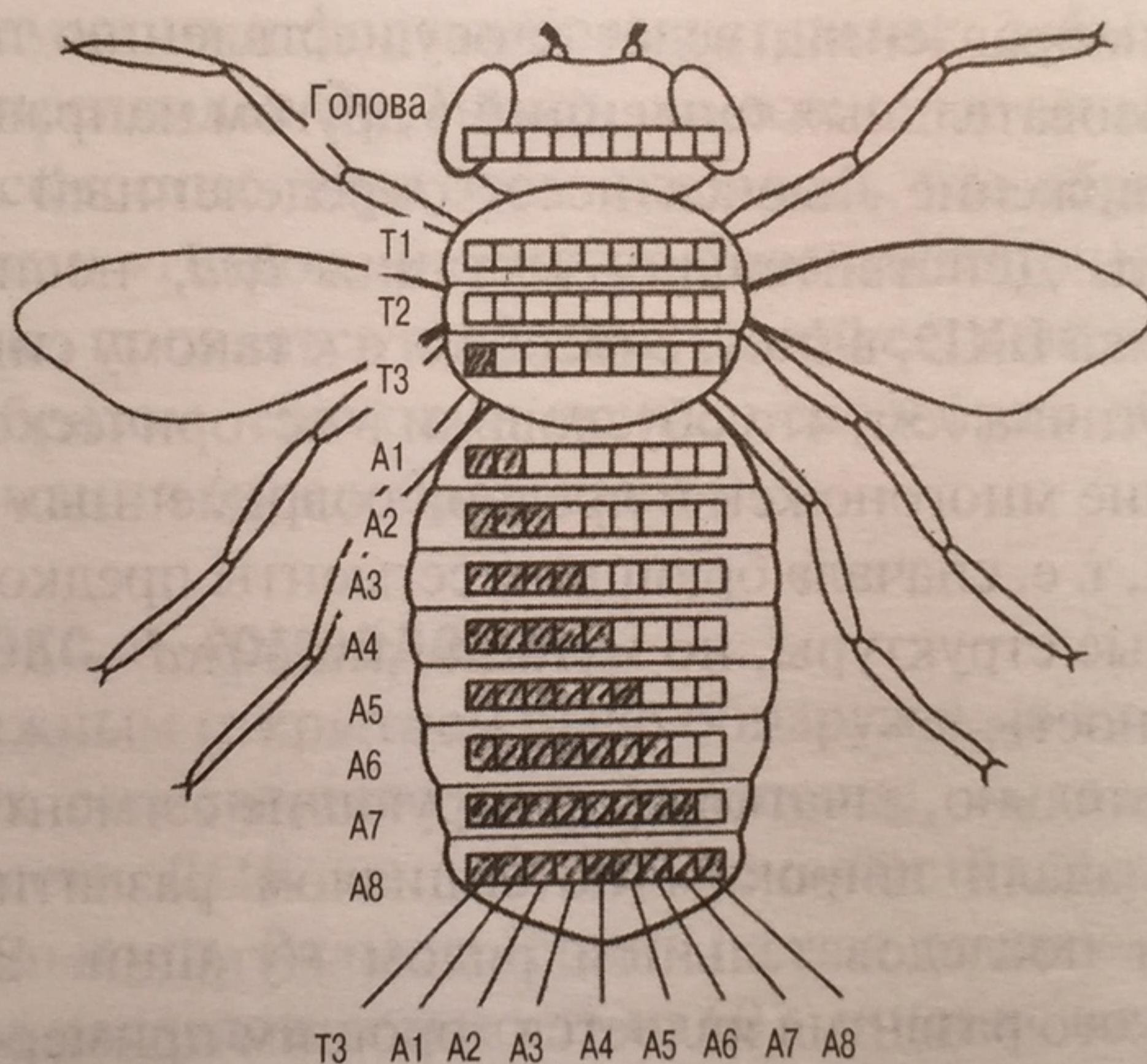


Рис. 4.9. Конкретизирует события, изображенные на предыдущем рисунке. Показано, как гомеозисные гены регулируют развитие специфической сегментации тела на примере груди и брюшка. В T2 активируется ген, мутация которого вызывает превращение T3 в T2. В каждом последующем сегменте активируется дополнительный ген. В последнем восьмом сегменте «работают» все гены. Различия в наборе «работающих» генов обуславливают специфические качественные различия сегментов.

Соответствующие гены обозначены квадратиками.



ке 3-й хромосомы. В этот кластер входит пять генов, функции которых, выявленные на основании их мутаций, показаны на рис. 4.8. Вторая особенность — *коллинеарность* в расположении генов и контролируемых ими признаков. Она заключается в том, что положение генов в комплексе ВХ-С соответствует последовательности контролируемых ими органов.

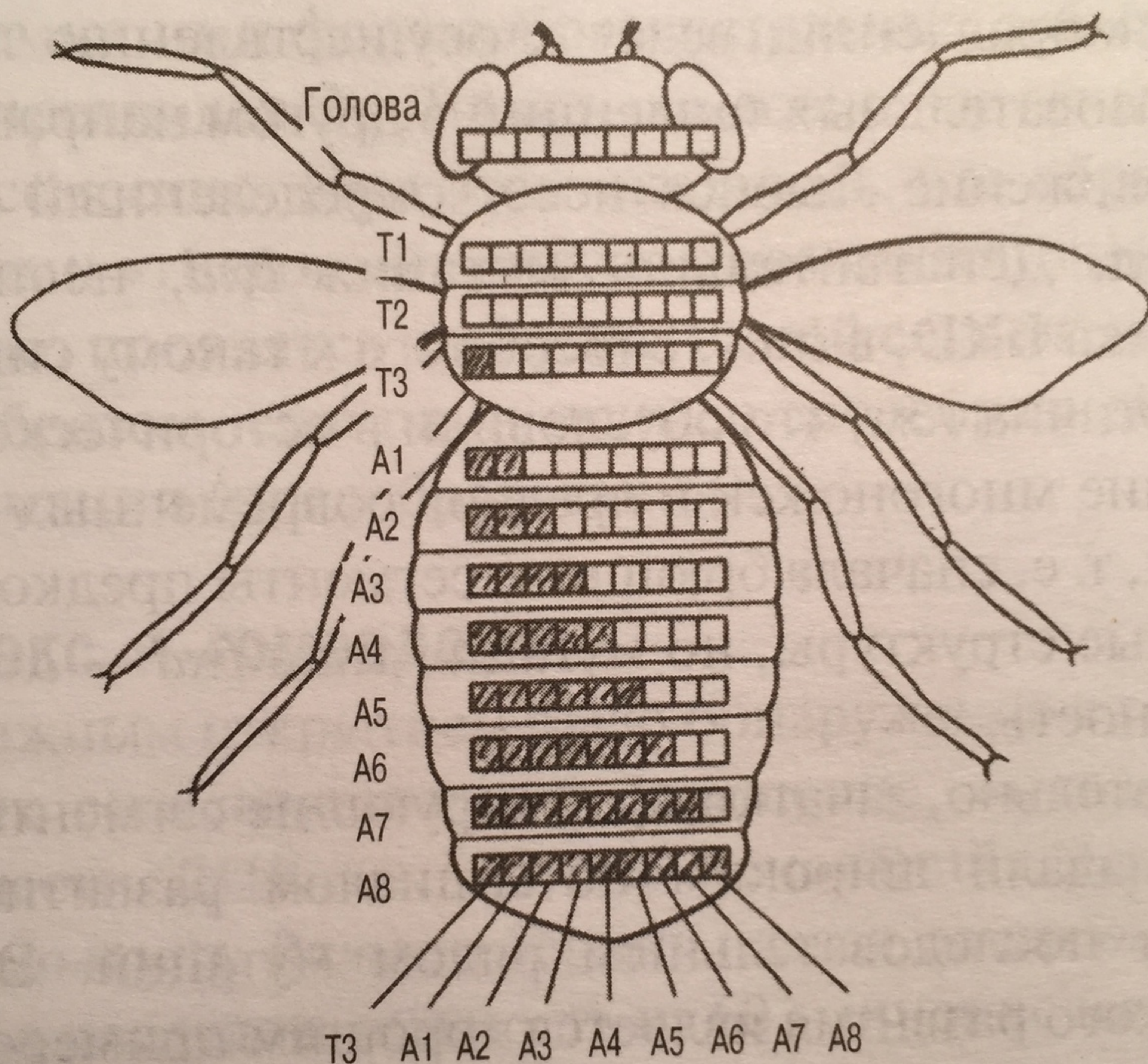


Рис. 4.9. Конкретизирует события, изображенные на предыдущей странице. Показано, как гомеозисные гены регулируют развитие специфической сегментации тела на примере груди и брюшка. В T2 активируется ген, мутация которого вызывает превращение T3 в T2. В каждом последующем сегменте активируется дополнительный ген. В последнем восьмом сегменте «работают» все гены. Различия в наборах «работающих» генов обуславливают специфические качественные различия



## Гипотеза Э. Льюиса о механизме функционирования гомеозисных генов и ее эволюционный смысл

Первооткрыватель гомеозисных генов дрозофилы Эд Льюис из Пасадены (США) сразу оценил их ключевое значение, как в индивидуальном, так и в историческом развитии, и выдвинул предположение о механизме их функционирования.

«Нормальные» (немутировавшие) гомеозисные гены продуцируют вещества, дающие морфогенетический эффект (морфогенез — формообразование), тогда как мутанты не способны синтезировать их. Например, продукт нормального гена *bxd* подавляет потенциальное развитие 1-го брюшного сегмента по типу заднегруди, а продукт мутанта не способен это сделать.

Естественно, утрата способности синтезировать вещества, которые блокируют потенциальное формообразование в определенном направлении, ведет к осуществлению подавленных формообразовательных тенденций в другом направлении.

Предположение Льюиса несет определенный эволюционный смысл. Действительно, мутация *bxd*, неспособного к синтезу белка BXD, в *bxd*<sup>+</sup>, способного к такому синтезу, может быть аналогична тем, что обусловили в историческом прошлом превращение многоножек в предков современных шестиногих насекомых, т. е. сначала брюшные сегменты предков образовывали грудные структуры, но мутация типа *bxd* — *bxd*<sup>+</sup> подавила эту способность.

Следовательно, зачатки, формирующие сегменты, первоначально обладали широким потенциалом развития, который был сужен последовательным рядом мутаций. Этот способ исторического развития является хорошим примером единства индивидуального и исторического развития. Оно основано на единстве наследственного материала, реализующего и онтогенетическую и филогенетическую (историческую) программы. В некоторых случаях гомеозиса (превращения одной части тела в другую) примерно ясен и тот путь преобразований, который мог иметь эволюционную значимость.

Таким образом, смысл гомеозисных мутаций — изменение плана индивидуального развития с возможным филогенетическим выходом.



## Молекулярно-генетический анализ гомеозисных генов

Результаты молекулярно-генетических исследований комплекса ВХ-С позволили сделать ряд важных выводов.

1. Подавляющее большинство мутаций ВХ-С связано со вставками или вырезанием мобильных генетических элементов, (см. главу 3).

2. При анализе участка ДНК, содержащего *Ubx*, было выявлено его экзон—интронное строение, т. е. чередование кодирующих и некодирующих участков в ДНК.

3. Время первого появления транскриптов ВХ-С очень раннее — уже на 2—4-м часах после оплодотворения яйца, т. е. на очень ранней стадии развития. Таким образом, гены морфогенеза («заведующие» формообразованием) функционируют как бы с опережением, задолго до осуществления контролируемых ими формообразовательных событий.

4. Как и предвидел Эд Льюис, гомеозисные гены функционируют повсеместно. При этом оказалось, что образуемый их транскриптами «тигровый» рисунок возникает очень рано, до того как четко проявятся признаки самой сегментации. Налицо, таким образом, еще один пример своеобразной химической преформации (предобразования).

### Гомеобокс и гомеодомен

Особо важным открытием было обнаружение в генах, контролирующих сегментацию и превращение, высококонсервативной области ДНК из 180 пар оснований. Эту короткую последовательность Вальтер Геринг назвал *гомеобоксом*. Соответствующая последовательность из 60 аминокислот в кодируемых этими генами белках была обозначена термином *гомеодомен*. Гомеодомены являются составной частью белков — регуляторов синтеза РНК на ДНК (транскрипции), и принадлежат, следовательно, к числу *активирующих транскрипцию факторов* и характеризуются специфической структурой типа «спираль-поворот-спираль» (рис. 4.10).

Гомеодомены могут быть включены как в состав генов, собранных в блок, так и в состав генов, рассеянных по геному. Активирующая транскрипцию функция гомеодоменов может



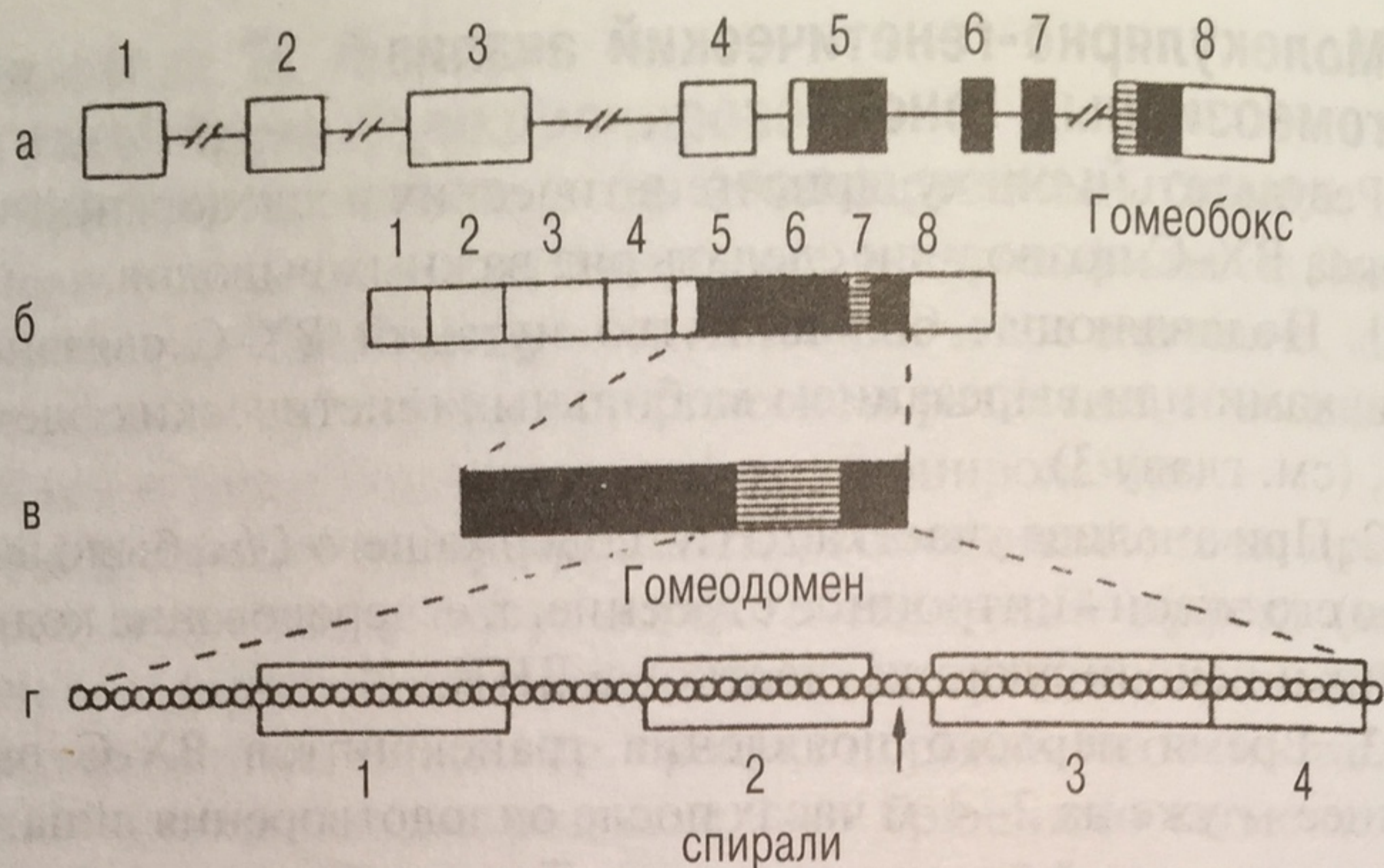


Рис. 4.10. Схема строения гена, матричной РНК (мРНК) и белкового продукта *Antennapedia* дрозофилы.

а — ген *Antennapedia*, б — экзоны (1-8), транскрипты которых образуют мРНК (5-8 — транслируемая область мРНК), в — белок *Antennapedia*, область гомеодомена, г — структура гомеодомена.

быть модифицирована взаимодействием гомеодоменов с другими белковыми молекулами.

Гены, содержащие гомеобокс были найдены практически у всех живых организмов (у губок, у гидры, у пиявок, у нематод и др.), что и можно было ожидать, учитывая их регулирующие процесс транскрипции функции.

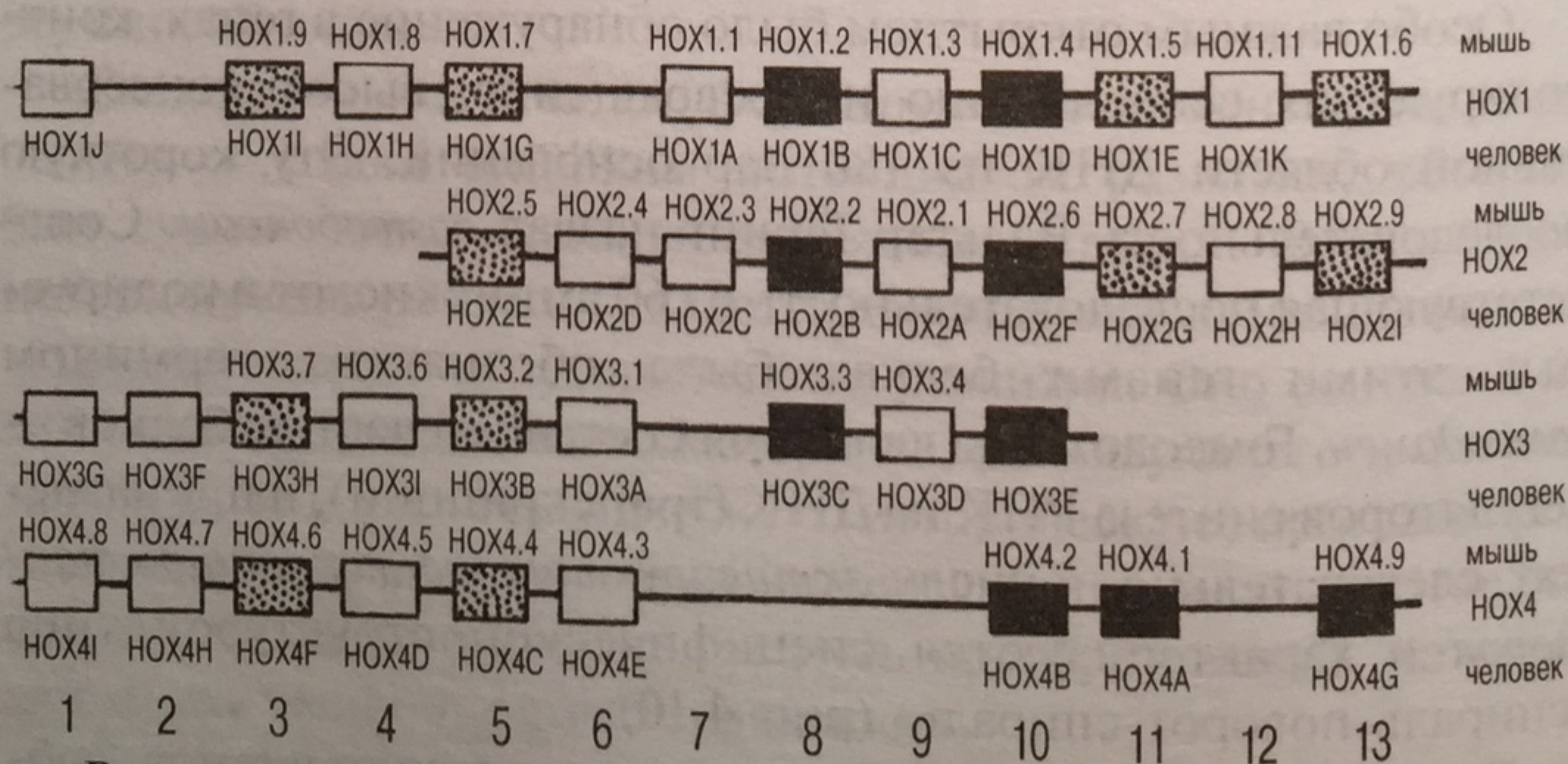


Рис. 4.11. Такие блоки (кластеры) образуют гомеозисные гены в хромосомах человека и мыши. Видно, что структура этих блоков похожая. Они содержат сходные блоки, только их обозначения разные.



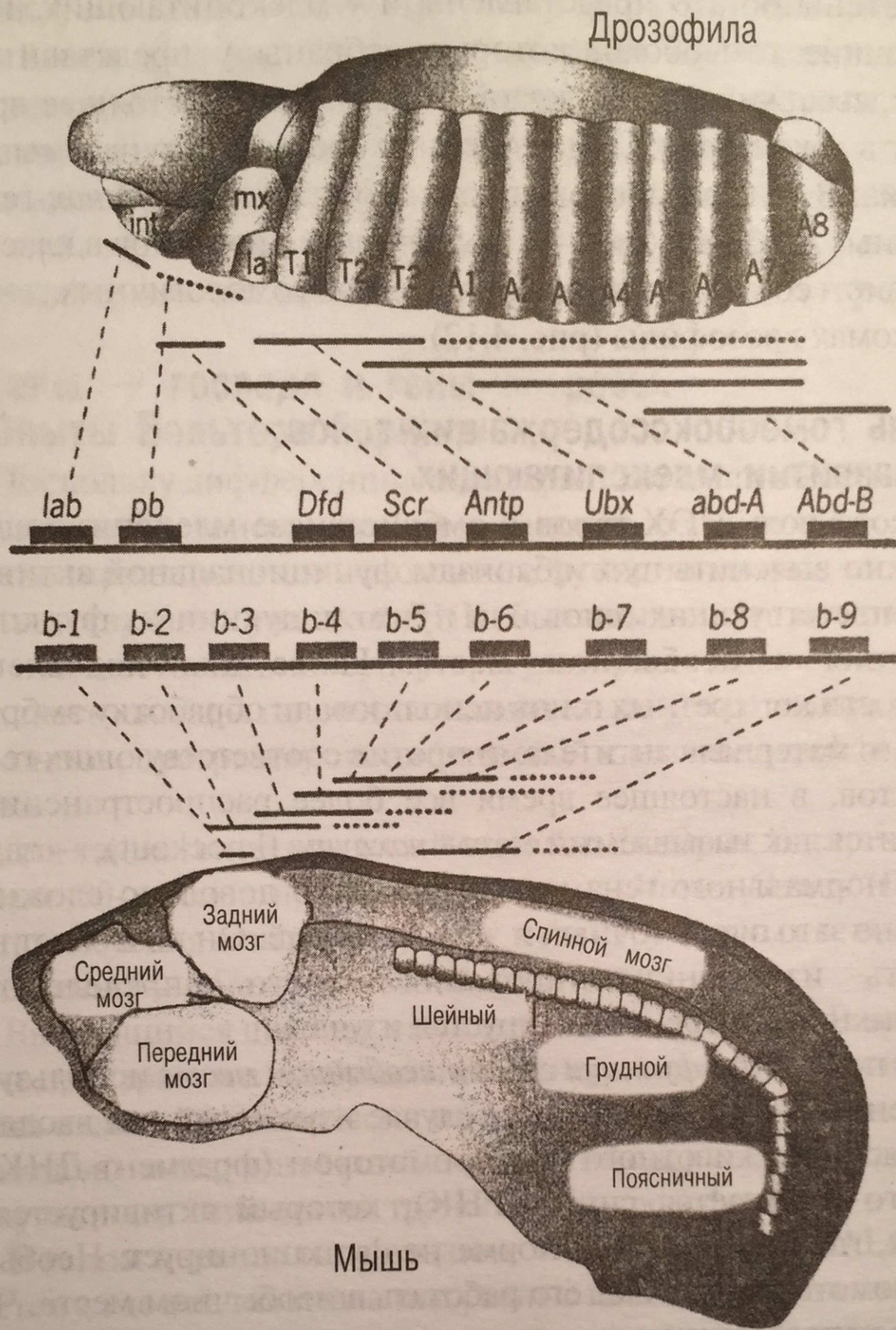
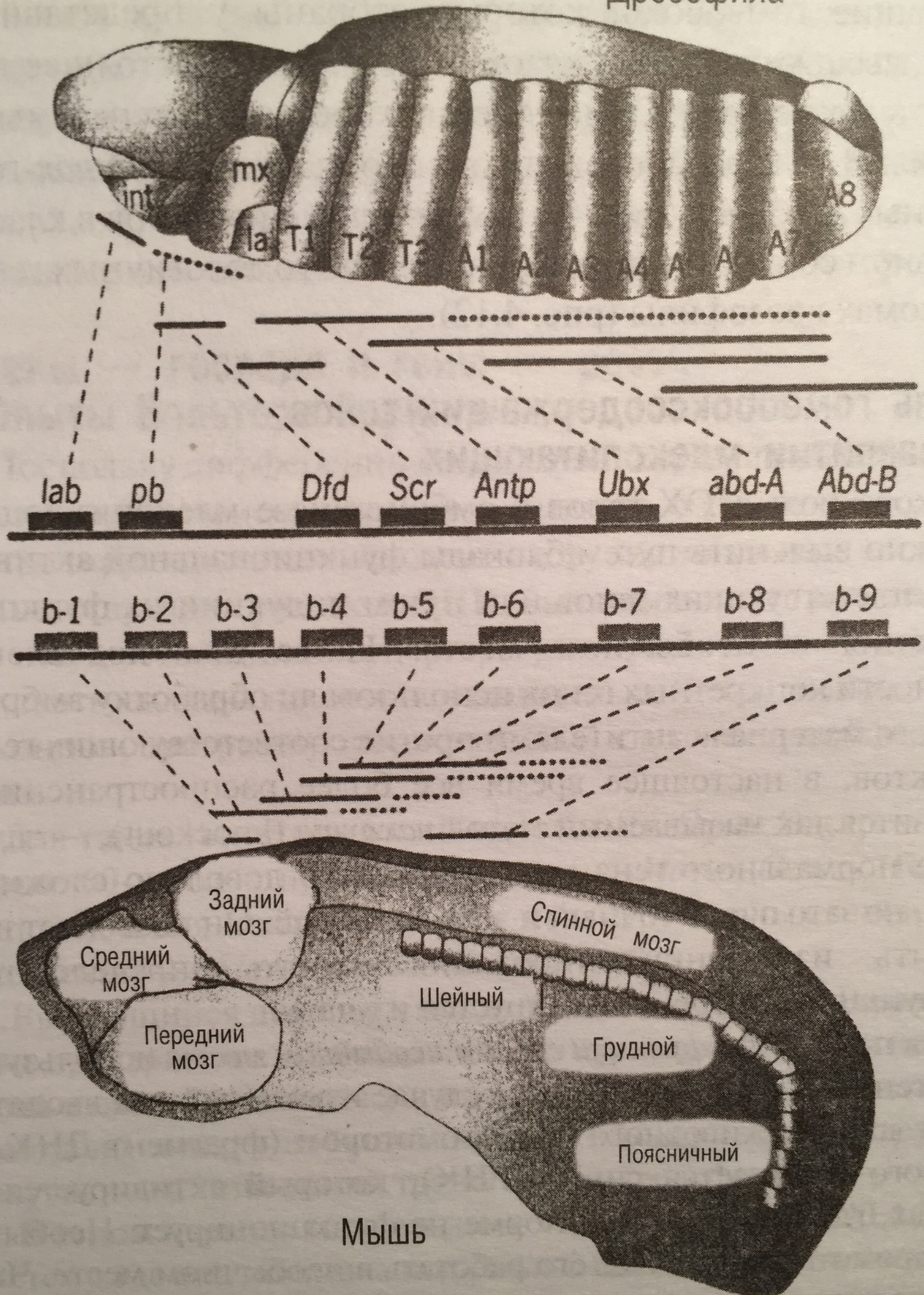


Рис. 4.12. Генетическая система регуляции подразделения тела на разные отделы у дрозофилы и мыши. В обоих случаях регуляция осуществляется гомеозисными генами. При этом видно, что за развитие сходных частей тела (голова, грудь, брюхо) отвечают сходные гены (только обозначенные по-разному). Видно также, что в обоих случаях последовательность расположения генов в хромосоме соответствует последовательности соответствующих частей тела.



# Дрозофила





Эти гены богато представлены и у млекопитающих. Гены, содержащие гомеобокс, которые собраны у представителей этого класса животных в кластер, принято в настоящее время называть *нох*-генами. Они особенно хорошо изучены у мыши и человека. В геноме млекопитающих обнаружено 38 *нох*-генов, собранных в 4 блока (рис. 4.11). Расположение генов в кластере в основном соответствует расположению гомологичных генов в хромосомах дрозофилы (рис. 4.12).

### **Роль гомеобокссодержащих генов в развитии млекопитающих**

Какова роль НОХ-генов в эмбриогенезе млекопитающих? Ее можно выяснить путем блокады функциональной активности соответствующих генов или путем индукции их функционирования в необычном месте. Ранее для подавления активности конкретных генов использовали обработку эмбрионального материала антителами против соответствующих генопродуктов, в настоящее время все более распространенным становится так называемый метод *нокаута* (knockout), — замещение нормального гена мутантным. Это довольно сложный метод, но зато очень точный и эффективный. Он позволяет выключить из функционирования строго определенный ген, функции которого планируется изучать.

Для получения *функции генов в необычном месте* используют трансгенных животных. В этом случае изучаемый ген вводят в геном другого животного под промотором (фрагмент ДНК, с которого начинается синтез РНК), который активируется в клетках, где данный ген в норме не функционирует. Необычный промотор заставляет его работать в необычном месте. Что же дало использование этих двух методов для понимания функций гомеозисных генов?

### **Принцип коллинеарности и гомеобокссодержащие гены**

Прежде всего, было выявлено, что у позвоночных, как и у дрозофилы, выполняется принцип *коллинеарности*, т. е. корреляции между положением генов в кластере и расположением зон их экспрессии (активности) вдоль оси тела.



Так, у млекопитающих активность *нох*-генов вдоль передне-задней оси тела зародыша соответствует последовательности этих генов в блоке: передние границы экспрессии генов, расположенных в самом начале кластера, находятся в передней области головы зародыша. Ген, расположенный в средней части кластера, активируется в грудной области зародыша, гены, замыкающие кластер, активируются в задних отделах зародыша.

## Гены — господа и гены — рабы. Опыты Вальтера Геринга

Поскольку дифференциальная транскрипция обеспечивается взаимодействием продуктов многих регуляторных генов, контролирующих в конечном итоге функциональное состояние соответствующих участков ДНК, было выдвинуто предположение о существовании «супер»-регуляторных генов, способных запускать каскады генов, последовательно реализующих, в конце концов, программу специфической клеточной дифференцировки.

Для таких генов шведский цитолог Ян-Эрик Эдстрем еще в начале 60-х годов предложил термин «*Master Genes*» (Гены — господа), а для контролируемых ими структурных генов соответственно — «*Slaves-Genes*» (Гены — рабы).

Выдающийся швейцарский эмбриолог и генетик Вальтер Геринг проверил эти соображения экспериментально. Он использовал в своих опытах очень интересную модельную систему. С помощью микроинъекций генно-инженерных конструкций получали два типа линий трансгенных дрозофил.

В геном первого типа вводили так называемую GAL4 ДНК-систему, где она попадала под разные геномные тканеспецифические регуляторные участки и, следовательно, активировалась в разных участках тела мухи. GAL4 — это дрожжевой активатор транскрипции и подобный же эффект он может оказывать, будучи помещенным в геном дрозофилы. Однако его влияние распространяется лишь на те гены, перед которыми расположена так называемая последовательность UAS (upstream activating sequence).

В геном второго типа трансгенных дрозофил как раз и вводили эту последовательность. Если к ней прицепить еще и ре-



портерный ген бактериальной галактозидазы (фермент углеводного обмена), то можно с помощью окрашивания специальным реактивом обнаружить, где эта последовательность будет активирована в результате воздействия продукта GAL4.

Геринг скрещивал эти два типа линий между собой, причем к UAS-последовательности был присоединен ген «безглазости» *eyeless* (*ey*), мутация которого вызывает отсутствие глаз у мухи (потому-то Геринг и предположил, что этот ген запускает серию генных взаимодействий, осуществляющих реакции образования глаза).

Легко заметить, что в такого рода опытах могут получаться сочетания, в которых ген *ey* будет активироваться в необычных местах. Это связано с тем, что GAL4 у разных линий находился под контролем разных регуляторных блоков ДНК, каждый из которых характеризуется тканевой специфичностью своего проявления, т. е. активирует гены в каком-то одном отделе развивающегося зародыша. В результате швейцарскому генетику удалось получить мух, у которых наблюдалось развитие глаз в самых невероятных местах — ноги, крылья, антенны (рис. 4.13). Более того, тот же самый эффект достигался и в тех случаях, когда вместо гена *ey* дрозофилы использовался гомеобоксодержащий ген *Small eye* мыши, сходный с геном *eyeless*!

Американские эмбриологи доказали, что сходный эффект может быть получен и у позвоночных животных. Оказалось, что смещенная активность соответствующего гена (*Raxb*) обуславливала формирование хрусталиковых волокон, фоторецепторов и других структур, свойственных внутреннему глазу, в необычном месте. При этом ген *Raxb* вызывает смещенную активность множества генов, активных в период развития собственного глаза. Таким образом, ген *Raxb* необходим для запуска каскада генов, контролирующих глазообразующие формообразовательные процессы, как у дрозофилы и, вероятно, других насекомых, так и у позвоночных животных.

Отсюда можно заключить:

1. Действительно существуют «гены — господа» и «гены — рабы».
2. Сложнейшая морфогенетическая реакция, завершающаяся формированием целого органа, может быть запущена одним,



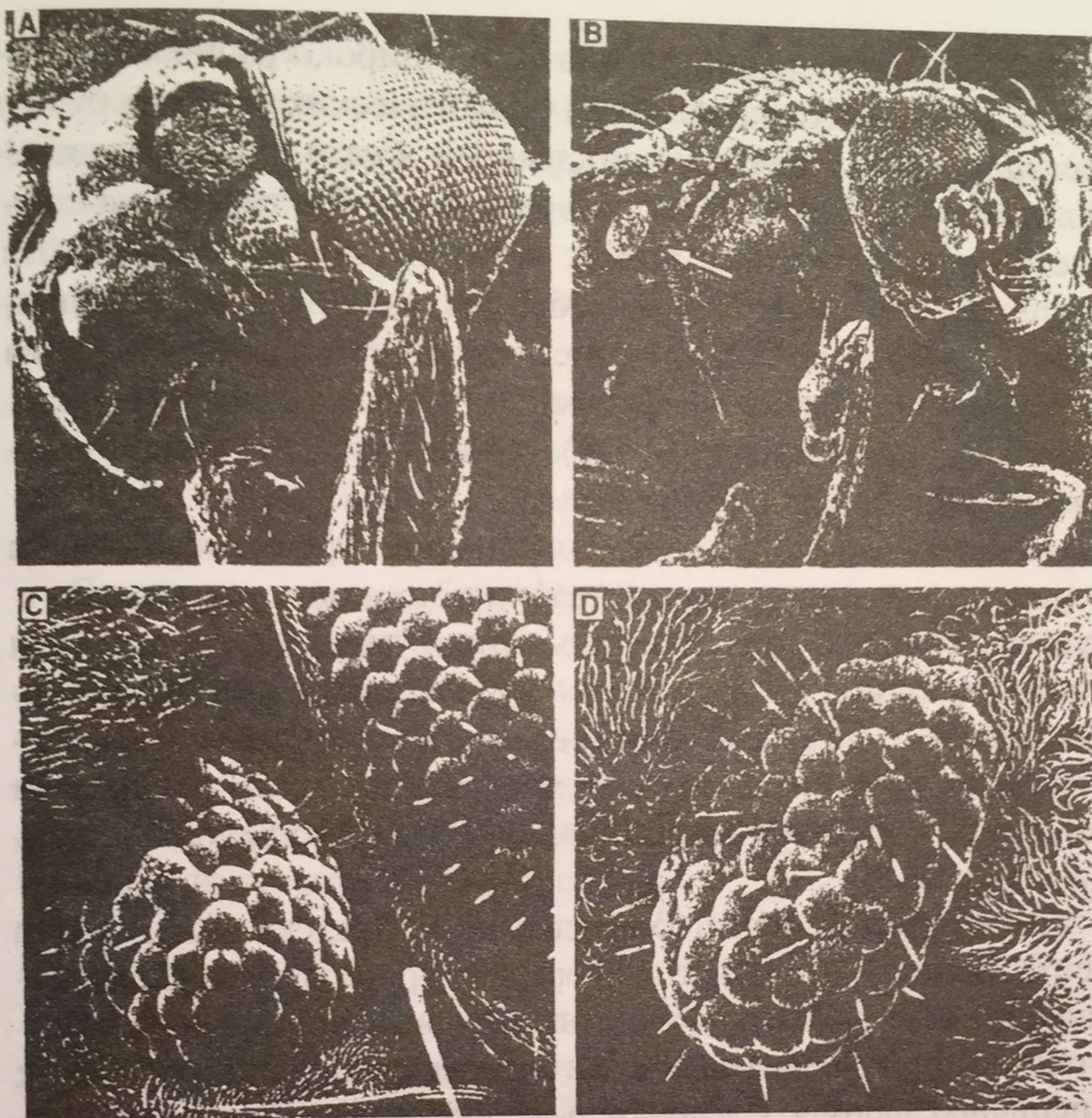


Рис. 4.13. Дополнительный глаз, сформировавшийся на необычном месте тела дрозофилы в опытах Вальтера Геринга (показан стрелкой). По Gehring, 1991.

«главным» геном, который, следовательно, является ответственным за процессы формирования, разрешая или запрещающая (в случае мутации) целый сложный комплекс событий.

3. Формообразовательные процессы основываются на молекулярно-генетических событиях, специфика формы обуславливается спецификой последовательных тканеспецифических и органоспецифических синтезов, разрешенных активацией «главного» гена.

4. Соответствующие молекулярно-формообразовательные системы являются высоко консервативными и обеспечиваются в высшей степени сходными молекулярно-генетическими системами у самых разнообразных организмов.



5. Следует, очевидно, расстаться с широко распространенной идеей неких специфически биологических полей, берущей начало с Аристотеля и утверждающей, будто формообразовательные процессы определяются особыми факторами наподобие электромагнитных полей, лежащих вне развивающейся системы. Допускалось, таким образом, наличие двух независимых «сил», регулирующих процессы индивидуального развития — генетических, которые контролируют молекулярные процессы, и «механических» (биополе), которые контролируют становление формы организма.

Некоторые авторы считали, что процесс формообразования осуществляется не в результате функционирования соответствующих генов, играющих лишь вспомогательную роль, а под контролем такого рода биополей. Они отрицали, что теория генов облегчает нам понимание явлений менделевской наследственности и утверждали, что ход эмбриогенеза и свойства взрослого организма таковы, какими их определило специфическое поле.

В действительности, оправдывается предсказание Томаса Гента Моргана, что развитие формы напрямую связано с функцией генов и со специфичностью их продуктов, из взаимодействия которых и складывается путь от специфики молекул к специфике формы. Следовательно, формообразовательные события зависят от внутренних процессов, а не от таинственных внешних сил, воплощенных в несуществующих «биополях». И совершенно очевидно, что ключевая роль в этих процессах принадлежит гомеозисным генам.

В то же время следует отметить, что феномен, обозначаемый как «морфогенетическое поле», реально существует. Однако под таким полем понимается равнодействующая межклеточных взаимодействий, присущая самой развивающейся системе и, так или иначе, направляющая формообразовательные перемещения клеточного материала.

Однако специфика таких перемещений связана с особенностями адгезионных поверхностных клеточных белков, определяющих клеточное сродство (или, напротив, антагонизм), и в конечном итоге определяется активностью соответствующих генов.



## Заключение

Таким образом, развитие эмбриона на всех этапах, начиная с созревания яйцеклетки, контролируется генами. Прообраз будущего организма складывается под влиянием продуктов генов материнского организма, передаваемых в яйцеклетку из материнских питающих клеток. Эти клетки расположены на поверхности яйцеклетки неравномерно, и потому их продукты распределяются в ней по градиентам, создавая полярность будущего организма и «размечая» его головной и хвостовой концы. Эти продукты активируют разные собственные гены яйцеклетки и развивающегося зародыша в разных его отделах.

Среди этих генов особо выделяются так называемые «гены — господа», от которых зависят формообразовательные процессы, строящие различные органы и ткани, что достигается включением «генов — рабов», которые синтезируют ткане- и органоспецифические продукты. Разные сочетания таких продуктов обеспечивают возникновение специфической организации развивающегося организма.

## ЛИТЕРАТУРА

*Гилберт С.* Биология развития. Т. 1-3. М. Мир. 1993-1995.

*Корочкин Л. И.* Взаимодействие генов в развитии.

М. Наука. 1975.

*Корочкин Л. И.* Введение в генетику развития.

М. Наука. 1999.

*Рэфф Р., Кофман Т.* Эмбрионы, гены, эволюция.

М. Мир. 1986.



## ГЛАВА 5

# МОЖНО ЛИ КОПИРОВАТЬ ЖИВОТНЫХ С ПОМОЩЬЮ КЛОНИРОВАНИЯ?

### Что такое клон?

Проблема клонирования животных приобрела в последнее время не только научное, но и социальное звучание, в связи с чем она широко освещается в средствах массовой информации, зачастую некомпетентными людьми и с непониманием сути проблемы. В связи с этим возникает необходимость объективно осветить подлинное положение дел.

Прежде всего, договоримся о том, что следует понимать под клонированием животных, и что такое клон. По принятому в науке определению клонирование является точным воспроизведением того или иного живого объекта в каком-то количестве копий. Вполне естественно, что все эти «копии» должны обладать идентичной наследственной информацией, т. е. нести идентичный набор генов.

Для генетиков растений получение клонов вообще не составляет никаких проблем. В ряде случаев и у животных получение клона не вызывает особого удивления и является рутинной процедурой, хотя и не такой уж простой. Генетики получают подобные клоны, когда используемые ими объекты размножаются посредством партеногенеза, т. е. бесполом путем, без предшествующего оплодотворения.

Естественно, те особи, которые будут развиваться из потомков той или иной исходной половой клетки, будут в генетическом отношении одинаковыми и могут составить клон.

У нас в стране, например, блестящие работы по клонированию такого рода выполняет на шелкопряде с помощью разра-



ботанной им специальной методики академик Владимир Александрович Струнников. Выведенные им клоны шелкопряда славятся на весь мир. Он, однако, продемонстрировал и то, что члены одного клона могут сильно отличаться друг от друга и обнаруживают значительное разнообразие по целому ряду количественных признаков — величине, продуктивности и плодовитости. В ряде клонов это разнообразие бывает большим, чем в генетически разнообразных популяциях.

Получают клоны и в экспериментальной эмбриологии. Если зародыша морского ежа на стадии раннего дробления искусственно разделить на составляющие его клетки — бластомеры, то из каждой разовьется целый организм. В ходе последующего развития зародышевые клетки теряют эту замечательную способность и становятся более специализированными.

У многих объектов можно также использовать ядра так называемых стволовых эмбриональных клеток от какого-нибудь конкретного раннего эмбриона, которые еще не являются очень специализированными (таковым будет их потомство). Эти ядра пересаживают в яйцеклетки, из которых удалено собственное ядро, и такие яйцеклетки, развиваясь в новые организмы, опять-таки могут образовать клон генетически идентичных животных.

У человека известны случаи своеобразного «естественного» клонирования — это так называемые однояйцевые близнецы, которые возникают благодаря редко встречающемуся естественному разделению оплодотворенной яйцеклетки на два отделяющихся друг от друга и, в последующем, самостоятельно развивающихся бластомера. Такие, как их принято называть, монозиготные (однойяйцевые) близнецы очень похожи друг на друга, но не идентичны!

Однако нынче речь идет о другого рода клонировании, а именно, о получении точных копий взрослого животного, «прославившегося» какими-то своими выдающимися качествами (например, рекордные надои молока, высокий настриг шерсти и т. д.), а также ученого мужа или политика, или артиста, особо ценного для человечества в силу его, скажем, гениальности. Вот тут-то не все так просто, как порою пытается представить пресса.



## Начало «эпохи клонирования»

«История» клонирования берет начало в далекие 40-е годы, когда выдающийся российский эмбриолог Георгий Викторович Лопашов (рис. 5.1) разработал метод пересадки (трансплантации) ядер в яйцеклетку лягушки. В июне 1948 года он отправил в «Журнал Общей Биологии» статью, написанную по материалам своих экспериментов.

Однако на его беду в августе 1948 года состоялась печально известная сессия ВАСХНИЛ, утвердившая по воле коммунистических вождей беспредельное господство в биологии малограмотного агронома Трофима Лысенко. Набор статьи Лопашова, принятый к печати, был рассыпан, потому что она доказывала ведущую роль ядра и содержащихся в нем хромосом в индивидуальном развитии организмов.

Однако «следы» этой «деятельности» Лопашова остались в виде тезисов, опубликованных в Рефератах работ биологического отделения АН СССР (М., 1945, с. 88—89), а также в виде



Рис. 5.1. Георгий Викторович Лопашов, выдающийся российский эмбриолог со своими ученицами — Натальей Вартановной Дабагян (Языковой), профессором кафедры эмбриологии Московского университета и Ольгой Георгиевной Строевой, заведующей лабораторией Института биологии развития им. Н. К. Кольцова.



короткой заметки в Докладах Академии Наук СССР, так и озаглавленной «Пересадка компонентов ядер овоцитов в оплодотворенные яйца тритонов» (ДАН 1946, Т. 52, с. 365—368).

Работу Лопашова забыли, а в 50-е годы американские эмбриологи Бриггс и Кинг выполнили сходные опыты, и приоритет достался им, как уже часто случалось в истории российской науки.

В дальнейшем Джон Гердон из Великобритании усовершенствовал методику и стал удалять из яйцеклетки лягушек собственное ядро и трансплантировать в нее разные ядра, выделенные из специализированных клеток (рис. 5.2). В конце концов, он дошел до того, что начал пересаживать ядра из клеток взрослого организма, в частности, из эпителия (покровные клетки) кишечника. Более того, Гердон добился того, что яйцеклетки с чужим ядром развивались, и в определенном проценте случаев до достаточно поздних стадий.

В результате 1—2% особей проходили стадию метаморфоза и превращались во взрослых лягушек.

По рисунку 5.2 можно проследить, как это все делалось.

Из лягушки-альбиноса      Из лягушки с нормальной пигментацией



Рис. 5.2. Схема получения клонированных лягушек по Гердону.



Впрочем, получались такие лягушки не без дефектов, да и выглядели более хилыми по сравнению со своим «родителем», так что даже в этом случае едва ли можно говорить об абсолютно точном копировании.

### **А нельзя ли и человека проклонировать?**

Тем не менее, вокруг достижений британского ученого поднялся большой шум. И вот тут-то заговорили о клонировании млекопитающих и человека: если можно клонировать лягушку, почему бы не попробовать то же самое на других объектах.

Появились научно-фантастические рассказы о человеческих клонах, творящих то добро, то зло, используемых то тупыми солдафонами, то недальновидными политиками. Снимали и кинофильмы по этому поводу, а иные сердобольные моралисты забеспокоились, как бы не отошел в прошлое гораздо более приятный и простой способ размножения...

Возникли и социальные аспекты проблемы, с которыми мне впервые довелось соприкоснуться в 1973 году на очередном Международном Генетическом Конгрессе в г. Беркли в США, в котором я участвовал в составе советской, достаточно представительной по тем временам делегации.

Приехали мы под утро, поспать не успели, кое-как наскоро позавтракали и отправились на торжественное открытие конгресса. Каково же было наше удивление, когда вместо организаторов нас встретило плотное оцепление из дюжих полицейских, вооруженных автоматами.

Что же случилось? Оказывается, студенты университета прослышали, что на конгрессе будет обсуждаться проблема клонирования и пригрозили разорвать на куски безответственных и зловредных генетиков, которые, как они почему-то считали, собираются клонировать Ленина, Гитлера, Сталина и прочих подобных им преступников. В университетском городке шли митинги и демонстрации протеста, ораторы клеймили позором участников научного форума, распространялись листовки, над конгрессом сгустились тучи студенческого гнева, возникла угроза его срыва.

Организаторы не на шутку перепугались, писали в газетах, выступали по телевизору, пытались объяснить не в меру разго-



ряченной молодежи, что речь не о клонировании людей, а всего лишь о возможности копировать хозяйственно-полезных животных, например, коров. Закончилось все благополучно — американские студенты оказались людьми благоразумными, они уgomонились и, в конце концов, пригласили всех участников конгресса на пикник, где за выпивкой и закуской шли мирные беседы с дружескими объятиями.

А на конгрессе, между тем, было отмечено, что проблема клонирования вовсе не так проста, как первоначально думали, имеется множество подводных камней, и рано строить рассчитанные под клон коровники.

Тем не менее, проблемой клонирования животных заинтересовались и в России: программа «Клонирование млекопитающих» стояла в плане совместной работы двух лабораторий — моей и академика Дмитрия Константиновича Беляева, обратившего внимание на идею клонирования и поддержавшего исследования в этой области. В 1974 году я даже выступал на сессии ВАСХНИЛ с программным докладом по этой проблеме, опубликованном в книге «Генетическая теория отбора, подбора и методов разведения животных» («Наука», Новосибирск, 1976) и сообщавшем, что «В настоящее время ставится задача получения клона млекопитающих» и с преждевременным оптимизмом заключавшем, что задача эта очень сложная, но принципиально разрешимая.

Наши начинания первоначально неплохо финансировались, но вскоре государство потеряло к ним интерес. Основным выводом, сделанным на основе полученных результатов, явилось признание бесперспективности трансплантации ядер при попытках получить клон млекопитающих.

Эта операция оказалась слишком травматичной, предпочтительнее было применить метод соматической гибридизации, т. е. перенос чужеродного ядра с помощью слияния яйцеклетки с соматической клеткой, ядро которой требовалось в яйцеклетку «поместить».

Именно такой подход использовал впоследствии Ян Вильмут при получении овечки Долли. Кстати, его сотрудник посещал Новосибирский Институт цитологии и генетики и беседовал с ребятами, когда-то занимавшимися проблемой



клонирования (это не значит, конечно, что он непременно воспользовался их идеями).

### **Мистификация Карла Иллмензее**

В конце 70-х годов американец швейцарского происхождения Карл Иллмензее опубликовал статью, из которой следовало, что ему удалось получить клон из трех мышек. И вновь «клональный бум» вытеснил все остальные научные новости, вновь зазвучали фанфары, возвещавшие об осуществлении вековой мечты человечества о бессмертии, достижимом, впрочем, своеобразным способом — через искусственное производство себе подобных копий.

Горечь разочарования не заставила себя ждать: в научной среде поползли слухи, что в опытах Иллмензее что-то нечисто, что их никому (даже самым искусным экспериментаторам) не удастся воспроизвести... В конце концов, была создана авторитетная комиссия, поставившая на работе Иллмензее крест, признав ее недостоверной. Таким образом, по самой проблеме был нанесен весьма болезненный удар, и поставлена под сомнение ее разрешимость. На какое-то время воцарилось спокойствие. И вдруг, как гром с ясного неба — овечка Долли!

### **Шотландское «чудо»**

Что же произошло? В феврале 1997 г. появилось сообщение, что в лаборатории Яна Вильмута в Рослинском институте (Эдинбург, Шотландия) разработан эффективный метод клонирования млекопитающих и на основе его использования получена овечка Долли. Схема экспериментов представлена на рисунке 5.3.

Прежде всего, естественно, необходимо было выделить ооциты (яйцеклетки). Их извлекли из овец Шотландская черномордая, поместили в искусственную питательную среду с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки при температуре 37°C и проводили операцию энуклеации (удаление собственного ядра). После этого стояла задача обеспечения яйцеклетки генетической информацией от организма, который надлежало клонировать. Для этой цели использовали разные клетки донора, но наиболее удобными оказались диплоидные



клетки молочной железы взрослой беременной овцы породы Финский дорсет. Эти клетки выводили из стадии роста клеточного цикла, разбавляя сыворотку, и через пять дней сливали с энуклеированным ооцитом. Последний затем активировали к развитию посредством электрического «удара». Кстати, такой метод намного раньше использовали в лаборатории Чайлахяна в Пушино. Развивающийся зародыш культивировали в течение шести дней в искусственной химической среде или в яйцеводе овцы, перетянутом лигатурой ближе к рогу матки. На стадии морулы или бластоцисты эмбрионы (от одного до трех) трансплантировали в матку приемной матери, где они могли развиваться до рождения.

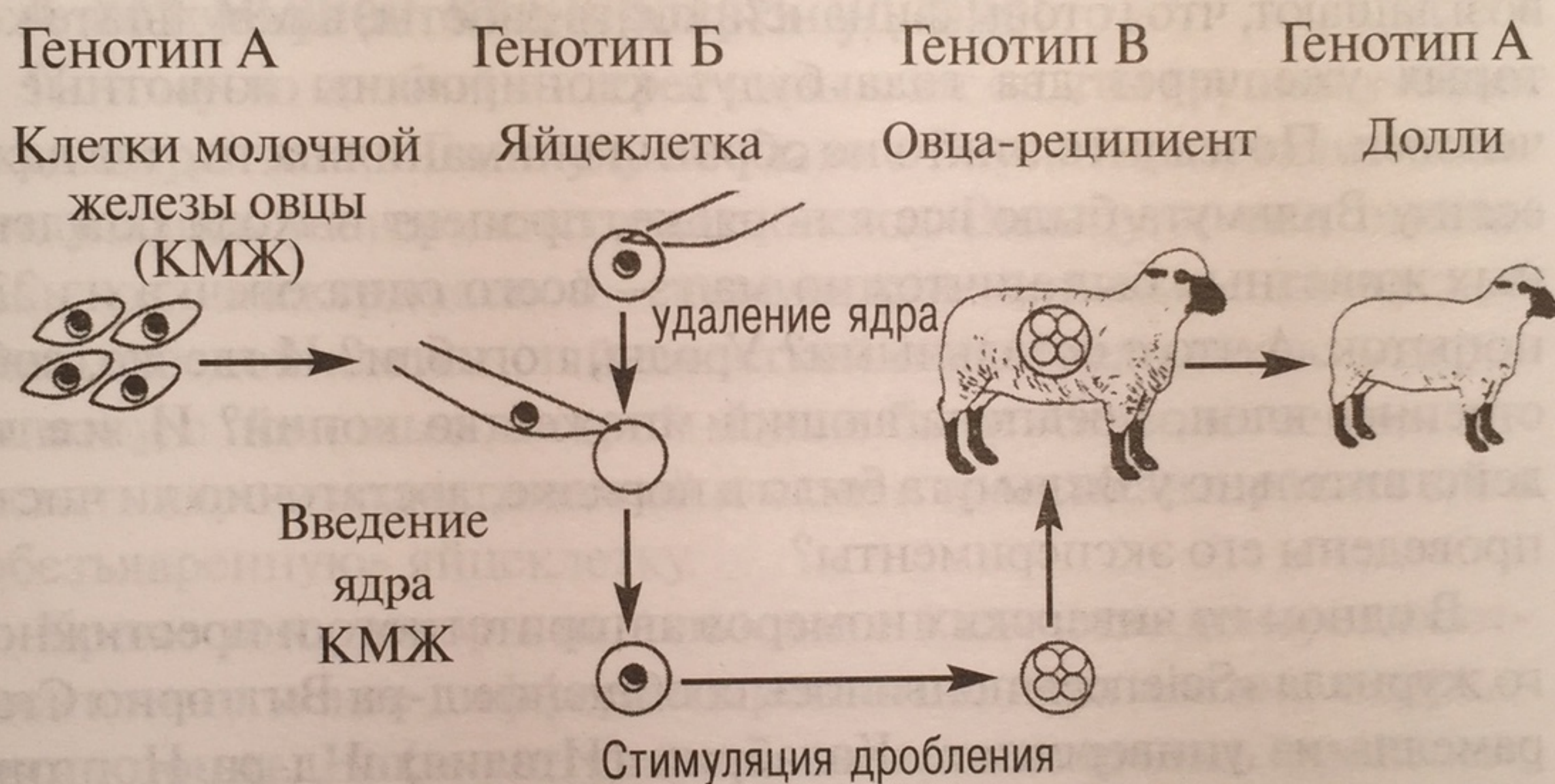


Рис. 5.3. Схема генетического клонирования овцы (по Асланяну).

Из 236 опытов успех сопутствовал лишь одному, в результате которого и родилась овечка Долли, содержащая генетический материал взрослой овцы, умершей три года назад. Авторы использовали ряд методов, чтобы сопоставить геном овец-доноров и реципиентов, в частности, метод определения так называемых микросателлитных последовательностей ДНК, который позволяет идентифицировать «личность» объекта наподобие отпечатков пальцев, хотя и с гораздо меньшей степенью точности.

После этого Вильмут заявил, что технически возможно осуществить и клонирование человека, но в этом случае возникают моральные, этические и юридические проблемы, связанные



с манипуляциями над эмбрионами человека. Недавно пришло сообщение из Японии, в котором объявлено, что там пытаются клонировать коров по методу Вильмута, и уже родились два «клонированных» теленка. Отмечается, однако, что телята родились ослабленными, и неизвестно, выживут ли они.

И все же, перед биологией, казалось бы, открылись новые заманчивые перспективы, снова стали задумываться над глобальными проектами, всерьез обсуждать этическую сторону проблемы, а наиболее предприимчивые «организаторы науки» наперебой бросились доставать деньги под это дело. И вот уже высокопоставленные чиновники из Комитета по геополитике Государственной Думы ничтоже сумняшеся торжественно провозглашают, что готовы финансировать работы, в результате которых уже через два года будут клонированы животные и человек. Почему-то никто не обратил внимания на то, что даже если у Вильмута было все в порядке, процент выхода рожденных животных был ничтожно мал — всего одна овечка из 236 попыток. А что с остальными? Уроды, погибли? И где же, собственно, клон, предполагающий множество копий? И все ли действительно у Вильмута было в порядке, достаточно ли чисто проведены его эксперименты?

В одном из январских номеров авторитетного и престижного журнала «Science» появилось сообщение д-ра Витторио Сгарамелла из университета Калабрии (Италия) и д-ра Нортон Зайндера из знаменитого Рокфеллеровского университета (США), в котором авторы обвиняют Вильмута и его коллег в подтасовке и фальсификации результатов их экспериментов по клонированию млекопитающих. Они считают, что не представлено убедительных доказательств того, что Долли — продукт клонирования.

Кроме всего прочего оказалось, что три ведущих в данной области лаборатории пытались воспроизвести результаты опытов Вильмута, но безуспешно! Авторы статьи в «Science» указывают и на возможный источник ошибки шотландских эмбриологов. Дело в том, что овца, у которой брали соматические клетки для Долли, была беременна. А известно, что фетальные клетки (клетки зародыша) у некоторых животных могут попасть в систему циркуляции (кровоток). Вильмут признал,



что совершенно упустил из виду это обстоятельство и не исключил возможности такого рода просчета в его экспериментах.

Недавно, впрочем, точными молекулярно-генетическими исследованиями было доказано, что Долли все же является клонированной овечкой и, следовательно, выдвинутые возражения можно считать снятыми.

Многочисленные же публикации вроде того, что в Японии уже получили клон человека или что где-то бродят стада клонированных коров являются либо ошибочными, либо сознательной мистификацией. Во всяком случае, в серьезной научной литературе подтверждения подобных сенсаций отсутствуют.

### **А вот мышей клонировать удобно!**

Потому-то особый интерес вызывают опыты группы ученых из университета в Гонолулу во главе с Риузо Янагимачи. Авторам удалось усовершенствовать метод Вильмута, они отказались от электрической стимуляции слияния донорской соматической клетки с яйцеклеткой и изобрели такую микропипетку, с помощью которой можно было «безболезненно» извлекать ядро из соматической клетки и трансплантировать его в «обезъядренную» яйцеклетку.

Кроме того, авторы использовали в качестве донорских относительно менее дифференцированные ядра клеток, окружающих ооцит. Наконец, удалось синхронизировать процессы, протекающие в яйцеклетке и трансплантируемом в нее ядре, что позволило обеспечить «естественные» ядерно-цитоплазматические взаимоотношения между ядром и цитоплазмой, поскольку трансплантируемое дифференцированное в определенном направлении ядро и цитоплазма яйцеклетки до того работали как бы в «разных» режимах.

Суть этих экспериментов Янагимачи отражена на рис. 5.4. Авторы использовали для трансплантации ядра клеток, окружающих ооцит (клеток так называемого *stimulus oophorus*), клеток Сертоли из семенников и клеток, выделенных из мозга (авторы утверждают, что нейронов, однако из текста статьи не очень понятно, нейронов или глии). Ядра, выделенные из соматических клеток, инъецировали в энуклеированное яйцо с помощью микропипетки. Яйцо активировали к развитию





Рис. 5.4. Схема клонирования мышей по Янагимачи.

помещением в специальный раствор. Эмбрионов культивировали до стадии 2-8 клеток и затем трансплантировали в матку приемной матери, где многие из них имплантировались и некоторые (15-16%) продолжали развитие. Процент «выхода» рожденных мышат (их извлекали с помощью кесарева сечения на 18,5-19-й дни беременности) был, однако, низок — в разных сериях экспериментов от 2 до 2,8% (рис. 5.5).

Молекулярные исследования доказали принадлежность ядер рожденных мышат к клеткам донора соматических клеток. Таким образом, по крайней мере в некоторых случаях, была доказана способность ядер соматических клеток обеспечивать нормальное развитие млекопитающих.

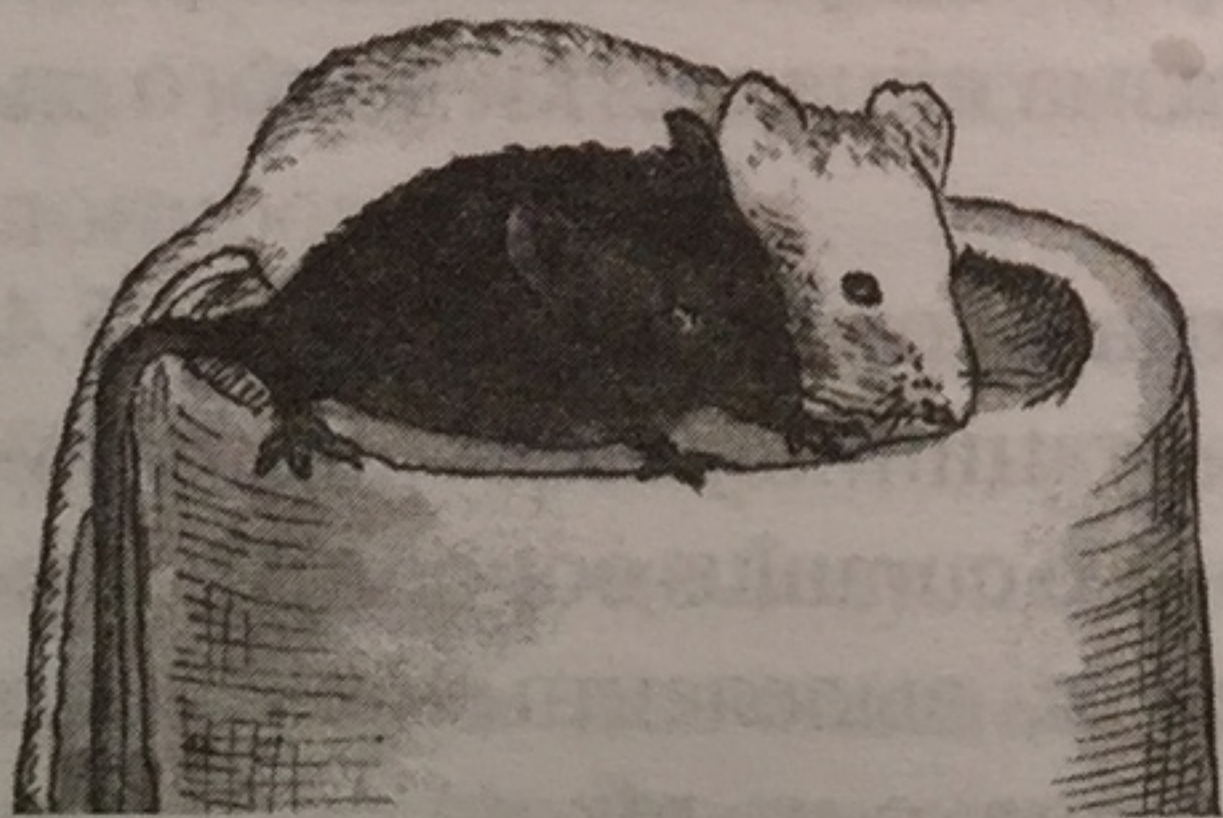


Рис. 5.5. Приемная мать (белая) и клонированный мышенок (черный). Янагимачи.

Следовательно, получение клона принципиально возможно и в этом случае. Однако получение клона еще не означает получения точной копии клонированного животного.

Как уже отмечалось, исследованиями В. А. Струнникова показано, что в партеноклонах шелкопряда разнообразие по многим признакам может быть даже выше, чем в обычной популяции.



А однояйцевые (монозиготные) близнецы человека, развиваются в матке одной матери, т. е. в абсолютно равных условиях, так что пределы колебаний различных признаков в рамках нормы реакции сведены к минимуму, тем не менее, и у них обнаруживают отличия, иногда существенные.

В случае использования приемных матерей при клонировании млекопитающих столь идеальные условия создать невозможно, и, значит, абсолютная точность копирования исходной особи едва ли может быть обеспечена.

### Ну и что? А как быть с этикой?

Следовательно, хотя работы Яна Вильмута и ученых из Гонолулу являются, бесспорно, выдающимся достижением, перспективы их дальнейшего развития следует оценивать с осторожностью. На самом деле получить абсолютно точную копию данного конкретного животного (а именно такая конечная цель ставится сейчас в экспериментах по клонированию!) намного сложнее, чем это представляется при поверхностном знакомстве с проблемой. А скорее всего — невозможно!

И дело вовсе не в технической разработке методов клонирования. Дело в том, что структурно-функциональные изменения ядер в ходе индивидуального развития животных достаточно глубоки: одни гены активно работают, другие — инактивируются и молчат, при этом сам зародыш представляет собой своеобразную мозаику полей распределения таких функционально различных генов.

И чем организм более специализирован, чем выше ступенька эволюционной лестницы, на которой он стоит, тем эти изменения глубже, и тем менее обратимы.

У некоторых организмов, например у известного кишечного паразита аскариды, генетический материал в будущих зародышевых клетках остается неизменным в ходе развития, а в других, соматических клетках, выбрасываются целые большие фрагменты ДНК — носителя наследственной информации.

В красных кровяных шариках (эритроцитах крови) птиц ядра «сморщиваются» в маленький комочек и не «работают», а потому из эритроцитов млекопитающих, стоящих эволюционно выше птиц, они вообще выбрасываются за ненадобностью.



У плодовой мушки дрозофилы особенно четко выражены процессы, свойственные и другим организмам, — селективное умножение или, наоборот, недостача каких-то участков ДНК, по-разному проявляющиеся в разных тканях.

Кстати, клонированные мышки отличаются друг от друга по некодирующей, так называемой микросателлитной ДНК, которая играет важную роль в регуляции индивидуального развития. Так что о полной генетической идентичности говорить не приходится.

Недавними работами американских ученых доказано, что у клонированных животных примерно четыре процента генов работают ненормально. Следовательно, невозможно ожидать точного копирования образцов. Более того, такие аномалии в работе генов непременно приведут к развитию уродств различного рода.

А ведь широкую известность получила еще одна работа, в которой показано, что в соматических клетках в ходе их развития хромосомы последовательно укорачиваются на своих концах, в зародышевых же клетках специальный белок теломераза достраивает, восстанавливает их, т. е. полученные данные опять-таки свидетельствуют о существенных различиях между зародышевыми и соматическими клетками.

И, следовательно, встает вопрос, способны ли ядра соматических клеток полностью и эквивалентно заменить ядра зародышевых клеток в их функции обеспечения нормального развития зародыша.

Уже упомянутый Карл Иллмензее исследовал, насколько дифференцированные ядра дрозофилы способны обеспечить нормальное развитие из яйца. Оказалось, что до поры, до времени зародыш развивается нормально, но уже на ранних стадиях эмбриогенеза наблюдаются отклонения от нормы, возникают уродства, и такой эмбрион не способен превратиться даже в личинку, не говоря уже о взрослой мухе!

У лягушки, как существа менее развитого, чем млекопитающие, ядерные изменения менее выражены, и то, во-первых, процент успеха при клонировании, как уже отмечалось, невысок (1-2%), во-вторых, даже те лягушки, которые достигают в опытах по клонированию взрослого состояния, не без дефек-



тов, как это заметно на рисунке, так что о точном копировании донора, к сожалению, трудно говорить даже в этом простейшем случае.

Но млекопитающие значительно сложнее лягушек по своему устройству и степени дифференцированности клеток. Естественно, у них процент успеха будет, по крайней мере, не выше (о чем и свидетельствуют результаты опытов Янагимахи). Ведь встает проблема — как вернуть изменившиеся ядра соматических клеток в исходное состояние, чтобы они могли обеспечить нормальное развитие той яйцеклетки, в которую их трансплантировали. Успех будет зависеть от того, удалось ли «поймать» такую соматическую клетку (из числа так называемых камбиальных или стволовых), ядро которой еще не утратило свой потенциал, да еще и не повредить это ядро в процессе сложных хирургических с ним манипуляций.

Кроме всего прочего, условия развития в матке разных приемных матерей будут различаться, а существует такое понятие как норма реакции — т. е. определенные пределы колебаний проявления данного гена в фенотипическом признаке. Это означает, что в разных условиях развития зародыша одинаковые гены будут обнаруживать свое действие немножко по-разному.

А ведь таких генов — тысячи! Следовательно, вероятность полного сходства «клонированных» животных будет не очень велика.

Но даже если все проблемы удастся решить и все трудности преодолеть, клонирование человека едва ли будет реальным. Действительно, допустим, что трансплантировали развивающиеся яйцеклетки с чужеродными ядрами нескольким сотням приемных матерей (ведь процент выхода низкий!), чтобы получить хотя бы одну единственную живую и точную копию видного политического деятеля, как обещал по телевидению один из лидеров ЛДПР Митрофанов.

А что будет с остальными зародышами? Ведь большая часть погибнет в утробе матери или разовьется в уродов, часть которых, не дай Бог, родится.

Представляете себе — сотни искусственно полученных человеческих уродов! (Не случайно «создатель» Долли Ян Вильмут вместе с выдающимся специалистом по эмбриологии



млекопитающих Янишем написали в журнале «Science» заметку «Не клонируйте людей!»).

Полагаю, что это было бы преступлением, а потому вполне естественно ожидать принятия закона, запрещающего такого рода исследования, как аморальные.

Принятие Государственной Думой моратория на манипуляции с человеческими зародышами является своевременным и оправданным.

Что касается млекопитающих, то в принципе можно говорить о том, что техническая задача получения «клонированных» животных решена, однако, как уже говорилось, основной вопрос заключается в том, насколько точно эти животные будут копировать соответствующий прототип. И второй вопрос — оправдают ли результаты работ по получению подобных клонов те затраты, которых они потребуют.

### **«Беды» клонированных животных**

Все дело в том, что состояние здоровья клонированных животных уже сейчас вызывает серьезные опасения.

Продолжительность жизни клонированных животных ниже нормы. Так, овечка Долли дотянула лишь до половины средней продолжительности жизни овец, промучившись более 6 лет. Ее австралийский «двойник» — Матильда погибла через два года после рождения, «помешав» своему создателю отхватить гигантский грант на создание клонированной овечьей отары.

Клонированные в различных лабораториях мыши характеризуются пониженной жизнеспособностью и «выдерживают» на этом свете не более половины средней продолжительности жизни, их обучаемость по сравнению с «исходным образцом» оставляет желать лучшего (это к вопросу о клонировании гениев! Как бы вместо гениев не получились идиоты).

Следовательно, практическое использование клонирования млекопитающих весьма проблематично. Тем не менее, опыты по клонированию следует продолжать, поскольку они имеют важное фундаментальное значение. Только в таких экспериментах можно понять, что же все-таки происходит с клеточным ядром, с его компонентами, с ДНК в процессе индивидуального развития, как взаимодействуют генные сети в ходе клеточной



дифференцировки и можно ли этой дифференцировкой управлять. Потому-то необходимо серьезное продумывание и обсуждение этой проблемы на самом высоком уровне научного сообщества.

## ЛИТЕРАТУРА

Асланян М. М. Удивительная история овечки Долли.

Биология в школе. 1999. № 1 с. 5-9.

Долли на грани инвалидности.

— Мир новостей. 5 февраля 2002 г.

Жимулев И. Ф. Общая и молекулярная генетика.

Новосибирск. НГУ. 2002.

Конюхов Б. В. Клонирование позвоночных:

успехи и проблемы. — Генетика. 1997. Т. 33, с. 1605-1620.

Корочкин Л. И. Введение в генетику развития.

М. Наука. 1999.

Jaenisch R., Wilmut I. Don't clone humans!

— Science. 2001. V. 291. p. 2552.



## ГЛАВА 6

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНЖЕНЕРИЯ РАСТЕНИЙ — ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

### Введение

Генетическая инженерия растений, принадлежащая к так называемым высоким технологиям, вызывает наибольшее количество споров и дискуссий среди различных кругов общественности. Дискуссии, разгоревшиеся в Европе, существенно отставшей в этой области от США, Канады и других стран, были перенесены и на страницы российских СМИ.

Что же происходит в мире в области применения научных достижений генетики, молекулярной биологии и генетической инженерии, возникшей на базе этих наук?

С 1986 г. в мировой сельскохозяйственной практике начали происходить революционные перемены, связанные с использованием нового поколения биотехнологически усовершенствованных растений. Уже через пять лет сорта сои, хлопчатника, кукурузы с улучшенными агротехническими свойствами и рапса со значительно улучшенным качеством масла начали быстро распространяться в США, Канаде и Аргентине. При создании новых улучшенных сортов были использованы генетически модифицированные растения (ГМР), или (синоним ГМР) трансгенные растения, в которые методами генетической и клеточной инженерии введены гены, выделенные из другого вида растений или из другого организма — животного, бактерии, гриба или вируса. Благодаря более высокой устойчивости к болезням и вредителям, более качественному, чем у старых сортов, составу масел новые растения оказались привлекательными как для производителей, так и для потребителей.



Пути получения таких растений и проблемы, связанные с их использованием, являются предметом обсуждения в данной главе. Однако прежде попытаемся ответить на вопрос «зачем это нужно?»

### **Нужна ли генетическая инженерия растений?**

Население земного шара в настоящее время превышает 6 млрд. человек и продолжает увеличиваться, несмотря на контроль рождаемости в некоторых странах. 800 миллионов человек (каждый восьмой) не имеют достаточно пищи, сорок тысяч человек умирают ежедневно от недоедания, и половина из них — дети. К 2010 году численность населения составит по разным прогнозам от 8 до 10 миллиардов человек.

Параллельно росту населения уменьшается площадь земель, используемых для производства продуктов питания. Чтобы обеспечить население продовольствием через 7 лет, производство продуктов питания должно увеличиться как минимум в 1,5 раза. Так как рост населения планеты происходит главным образом в Китае с населением 1200 миллионов человек, в Индии, население которой перевалило за 1 миллиард, Пакистане, Малайзии и других развивающихся странах Азии, проблема обеспечения питанием населения наиболее остра для этих стран.

В России со 130 миллионным населением и обширными сельскохозяйственными угодьями на первый взгляд эта проблема не актуальна. Но это только на первый, недалекий взгляд. В настоящее время на мировом рынке фермеры предпочитают покупать гибридные семена нового поколения генетически модифицированных растений (ГМР), обладающие улучшенными агротехническими и потребительскими свойствами, которые намного дороже семян обычной селекции, но гарантированно обеспечивают стабильные прибыли. То же самое будет происходить на нашем рынке семян при вступлении России в ВТО. Российским производителям придется покупать более качественные семена ГМР для получения гарантированных урожаев и выживания в условиях рыночной экономики.

В течение XX века производство продуктов сельского хозяйства росло за счет трех основных факторов: 1) расширения площадей под пахотными землями (например, казахстанской



целины и бразильской сельвы); 2) использования интенсивных технологий — орошения и осушения земель, рекреации, применения минеральных удобрений, новых технологий обработки почвы, и т. д.; 3) «зеленой революции» в создании новых продуктивных сортов растений.

Увеличение производства за счет расширения площади пахотных земель более невыгодно экономически или невозможно практически вследствие эрозии почв, засоления, опустынивания и т. п. Одним, если не единственным, выходом из сложившегося положения является создание принципиально новых сортов важнейших сельскохозяйственных растений, способных давать урожай при низкзатратной технологии производства без удобрений и пестицидов, на землях низкого плодородия, в условиях засухи, засоления, экстремально низких или высоких температур.

Необходимо также повысить питательную ценность современных пищевых продуктов, в первую очередь улучшить качество белков злаков, обогатив их аминокислотами, витаминами и приблизив их по качеству к животным белкам.

Современная селекция, создающая чрезвычайно продуктивные сорта растений, уже не может кардинально повысить их качество и устойчивость к факторам среды. Поскольку основным методом традиционной селекции является скрещивание и отбор, улучшение одного или нескольких признаков у удачно созданного сорта (мечта многих поколений селекционеров!) оказывается труднореализуемой задачей. Дело в том, что при скрещивании у гибрида смешиваются признаки родительских форм, которые затем в последующих поколениях наследуются в потомстве самым причудливым образом, при этом часто теряются ценные для селекционера признаки, отвечающие за продуктивность растений. Поэтому традиционная селекция — чрезвычайно сложный и длительный процесс. Сорта устаревают, так как меняется агробиотическая обстановка: появляются новые формы вредителей и болезней.

В связи с этим к концу второго тысячелетия возникла объективная необходимость ускорения селекционного процесса. Таким ускорителем является генетическая трансформация растений, заключающаяся во введении одного или нескольких



чужеродных генов в растение. При этом сохраняются все наиболее желательные первоначальные признаки удачного сорта и появляются еще один-два новых полезных признака. Например, это может быть устойчивость к патогенным микроорганизмам или насекомым.

Помимо производства продуктов питания обширными областями применения ГМР являются создание лекарственных препаратов, обеспечение промышленности сырьем и пр.

С 1996 г. по 2002 г. мировая посевная площадь под трансгенными сельскохозяйственными культурами выросла в 30 раз. Из 271 млн. га, занятых соей, кукурузой, хлопчатником и рапсом, свыше 21% засеяно сейчас трансгенными растениями (рис. 6.1).

Дискуссия об опасности ГМР, проводимая в Европейском Союзе отодвинула ЕС на много лет назад по сравнению со странами — лидерами биотехнологии, к которым относятся не только США, Канада, Аргентина (рис. 6.2), но уже и Китай, ЮАР, Индия, Южная Корея, Австралия. Все больше стран на вопрос, вынесенный в заголовок данного раздела, отвечают по-

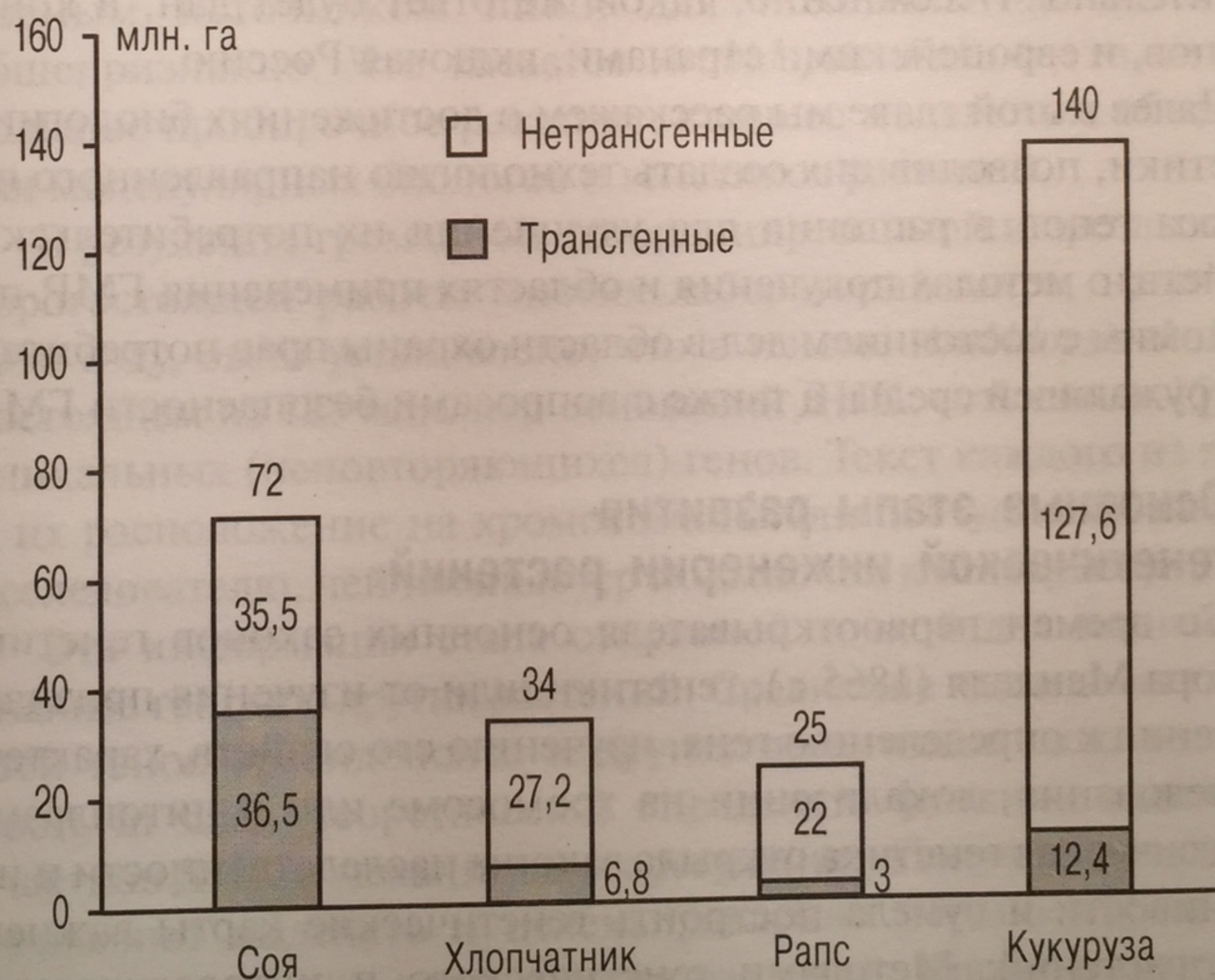


Рис. 6.1. Распределение площадей основных генетически модифицированных культур (в млн. га).



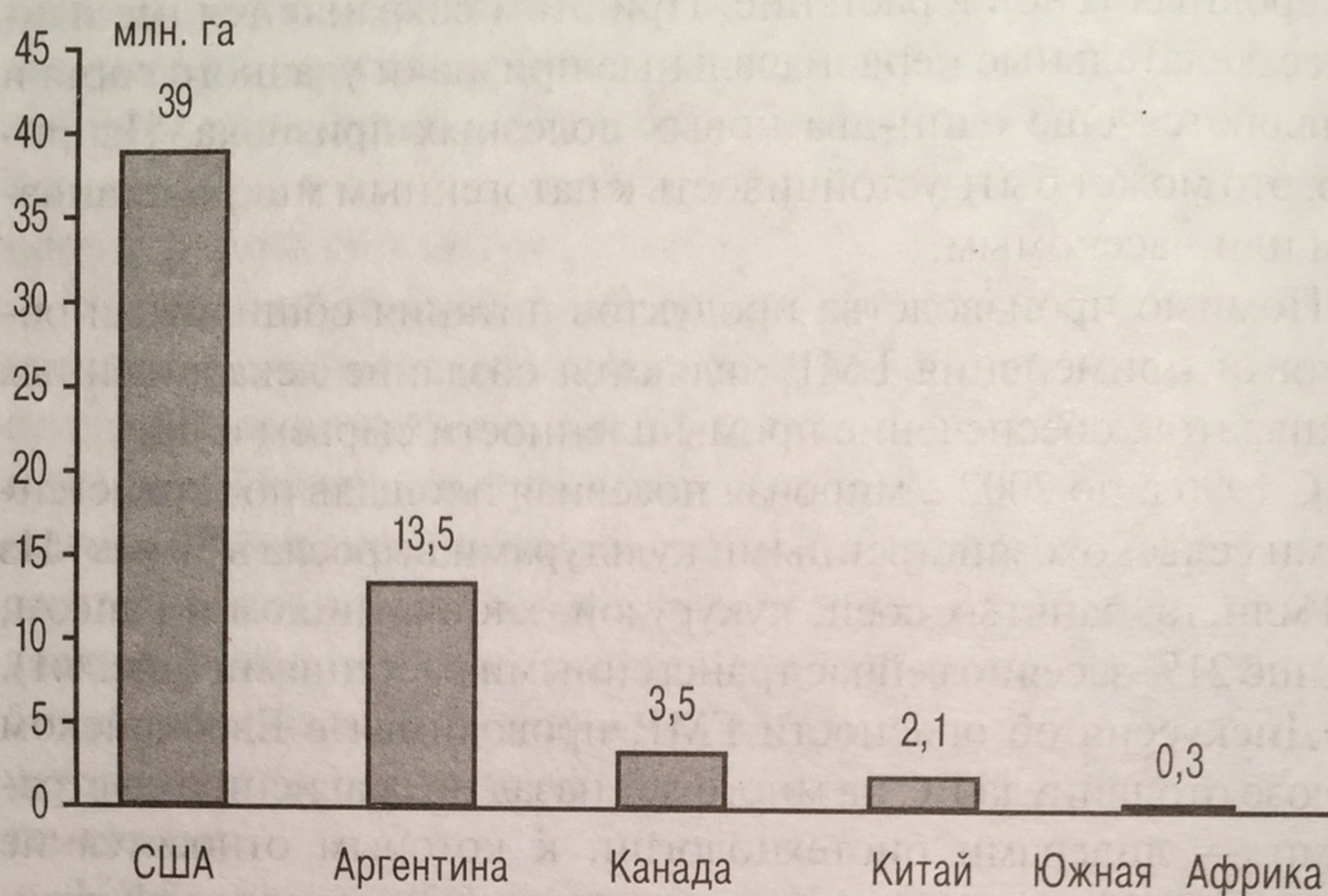


Рис. 6.2. Распределение в 2002 г. по странам трансгенных сельскохозяйственных растений (площади посевов в млн. га).

ложительно. Несомненно, такой же ответ будет дан, в конце концов, и европейскими странами, включая Россию.

Далее в этой главе мы расскажем о достижениях биологии и генетики, позволивших создать технологию направленного переноса генов в растения для улучшения их потребительских свойств, о методах получения и областях применения ГМР, познакомим с состоянием дел в области охраны прав потребителя и окружающей среды, а также с вопросами безопасности ГМР.

### Основные этапы развития генетической инженерии растений

Со времен первооткрывателя основных законов генетики Грегора Менделя (1865 г.), генетики шли от изучения признака растения к определению гена, изучению его свойств, характера наследования, локализации на хромосоме или в цитоплазме. Классическая генетика открыла законы наследственности и изменчивости и сумела построить генетические карты важнейших растений. Методами генетического и цитологического анализа были предсказаны процессы, молекулярные механизмы которых стали понятны лишь спустя десятилетия.



В то же время классическая генетика не смогла объяснить, как действуют механизмы регуляции работы генов и как действует в целом геном высших растений.

Генетическая трансформация растений стала возможной благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики, произошедшим за последние 50 лет, начиная с расшифровки строения ДНК, выполненной в 1953 году. Далее последовали разработки способов работы с ДНК, как с химической молекулой, обладающей определенной последовательностью нуклеиновых оснований, составляющих «кирпичики генов». Это методы «разрезания» и «склеивания» определенных участков ДНК при помощи ферментов, клонирование, чтение нуклеотидной последовательности ДНК и другие методы манипуляции генами.

В тени этих событий остались незаметными для общественности такие достижения молекулярной биологии растений, как полная расшифровка в 2002 году генома растения арабидопсиса и в 2003 году генома риса. Значение риса, являющегося основным источником пищи для половины человечества, общепризнанно. Что касается *Arabidopsis thaliana*, то это небольшое пробырочное растение, ставшее модельным объектом для молекулярных биологов и генетиков растений.

В результате громадной скоординированной и чрезвычайно дорогостоящей работы многих лабораторий мира, начатой в 1996 году, было установлено, что в геноме *Arabidopsis thaliana*, состоящем из 125 млн. пар оснований ДНК, есть около 15 тыс. уникальных (неповторяющихся) генов. Текст каждого из генов и их расположение на хромосомах стали доступными любому исследователю, чей компьютер подключен к Интернету.

Эта информация стала отправной точкой для изучения и анализа геномов других растений. Сравнение последовательностей генов арабидопсиса и других организмов дало возможность *in silico* (теоретически) определять функции отдельных участков ДНК и механизмы их регуляции. Полученные данные позволяют выделять и целенаправленно переносить ценные признаки в другие виды и сорта растений. Кроме того, теперь значительно упрощается изучение генетически более сложных культур, поскольку между всеми растениями много общего.



Все эти достижения и открытия сделали возможным выделение гена любого эукариотического организма, определение его нуклеотидного состава, клонирование и перенос между видами различных таксонов растительного и животного царств (таксон — группа объектов, объединенных общими свойствами и признаками).

### Обратная генетика.

### Генетическая трансформация растений

В начале 1980-х годов сотрудники лаборатории генетики университета Гента (Бельгия) Марк Ван Монтегю и Джеф Шелл (который ушел из жизни весной 2003 г.) открыли механизм передачи генов от почвенных бактерий рода *Agrobacterium* в растения. Как оказалось, взаимодействие агробактерии и растения представляет собой природный пример паразитизма на генетическом уровне. *Agrobacterium* вводит несколько генов из своей ДНК в клетки двудольных растений и встраивает их в геном растения. С помощью своих генов бактерия заставляет растение синтезировать ненужные растению аминокислоты, которые являются необходимыми для существования бактерии.

Ученые стали разрабатывать основы генетической трансформации растений, заменяя гены синтеза бактериальных аминокислот на гены, служащие для направленного человеком изменения метаболизма (обмена веществ) растений. Таким образом, всего двадцать лет назад возникли методы так называемой «обратной генетики», предоставившие возможность вводить определенные гены в растения. Эффективность этих методов улучшается буквально не по годам, а по месяцам, что позволяет упрощать методики получения ГМР и вовлекает в работу все большее число видов растений.

Фундаментальное изучение генетики *Agrobacterium* и ее взаимоотношений с растениями стало базой для создания методов генетической трансформации, успешно применяемых на большинстве видов двудольных растений, к которым относятся картофель, томаты, плодовые и ряд других важных культур. Большие успехи в генетической трансформации двудольных растений семейства пасленовых были достигнуты уже в середине восьмидесятых годов прошлого столетия.



## Биобаллистический метод генетической трансформации растений

Главные культуры, поставляющие более 60% пищи для человека и сельскохозяйственных животных — это злаки, к которым относятся пшеница, рис, ячмень и кукуруза. За исключением риса трансформация злаков при помощи агробактерии в большинстве случаев не эффективна.

Эффективная генетическая трансформация злаков возможна только при применении прямого способа ввода генов в клетки растений, опубликованного в 1988 году и названного авторами Джоном Стэнфордом и Теодором Клейном биобаллистическим (biolistic — биологическая баллистика). Суть его заключается в следующем. На микроскопические (размером с десятые доли микрон) вольфрамовые или золотые частицы наносится молекула ДНК, содержащая нужные гены и регуляторные последовательности, необходимые для управления работой этих генов. В специальной вакуумной камере металлические частицы, покрытые ДНК, разгоняются до скоростей, достаточных для проникновения в клетки-мишени, компетентные к регенерации растений *in vitro*.

Здесь уместно пояснить несколько терминов, широко используемых в генной инженерии. *Генетическая трансформация* — процесс введения чужеродного гена в растение, или получения растения с работающим и передающимся по наследству чужеродным геном; *экспрессия* — работа гена, завершающаяся синтезом белка, который данный ген кодирует; *вектор* — молекула ДНК, содержащая ген, который необходимо встроить в геном растения, и последовательности ДНК, ответственные за процесс встраивания и экспрессию данного гена; *in vitro* — означает «в стекле», то есть в пробирке; *каллус* — неорганизованно растущая масса клеток в пробирке; *регенерация растений in vitro* — получение целого растения из каллуса или отдельных клеток в пробирке.

Клетки растения помещаются в вакуумной камере под источником частиц, и в ходе «обстрела» гены доставляются в клетки и встраиваются в геном растения. Затем следует этап селекции трансформированных клеток и регенерации трансгенных растений *in vitro*.



Общий вид и схема установки для биобаллистической доставки генов в клетки растений показаны на рис. 6.3.

При биобаллистической трансформации происходит ряд генетических событий, которые могут отрицательно влиять на качества полученных растений. Вследствие случайности места интеграции вектора в ДНК растения-реципиента может происходить так называемый «инсерционный мутагенез» (то есть вводимый ген может попасть в середину структурного гена растения-реципиента и выключить его из работы), который может приводить к различиям между фенотипами исходного и трансгенного растений. Среди трансформантов наблюдается большая изменчивость в степени экспрессии введенного гена, обусловленная влиянием положения гена и числом его копий, оказавшихся в геноме. «Умолкание (silencing)» целевого гена приводит к ситуации, когда трансформант ничем не отличается от исходного растения.

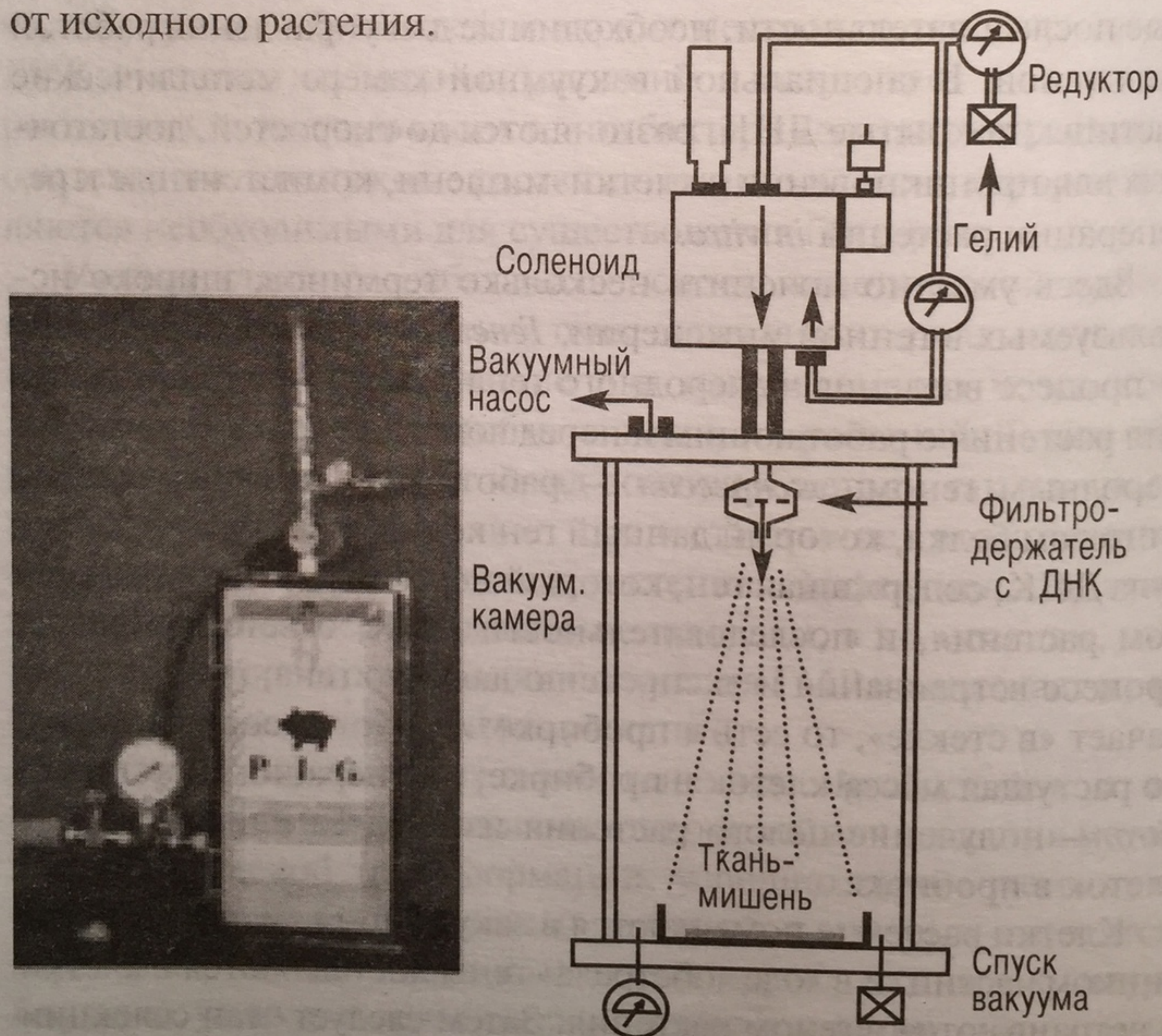


Рис. 6.3. Общий вид и схема установки для биобаллистической доставки генов в клетки растений.



Поэтому для отбора пригодных для селекционного процесса генетически модифицированных форм необходимо иметь, как показывает практика, несколько десятков или даже сотен растений, полученных от независимых трансгенных событий. Столь большую выборку можно получить только при высокой эффективности трансформации. Для трудно регенерируемых *in vitro* злаков и подсолнечника реальный выход получаемых трансгенных растений составляет менее 1-2%.

Описанные выше агробактериальный и биобаллистический методы являются в настоящее время основными методами генной трансформации растений (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение характеристик агробактериальной и биобаллистической трансформации

Агробактериальная трансформация		Биобаллистическая трансформация	
Достоинства	Недостатки	Достоинства	Недостатки
Относительная дешевизна и изученность метода. Более предсказуемые результаты внедрения в геном реципиента.	Вид и генотип зависимость — невозможность применения для многих видов и генотипов. Ограничения по количеству вводимых генов.	Пригодна для любых объектов <i>in vitro</i> (хвойные, злаки, бобовые). Универсальная доставка ДНК в любую ткань и орган. Можно использовать при прямой регенерации растений, минуя каллус. Позволяет вводить одновременно несколько генов. Не нуждается в сложных векторах.	Относительная дороговизна метода. Непредсказуемость интеграции и копированности.

### Селекция трансформированных *in vitro* клеток и тканей и регенерация проростков

После того как чужеродный ген введен в клетку растения, необходимо эту клетку размножить и отделить от клеток не трансформированных. Для этого в генетическую конструкцию,



вводимую в клетку, включают так называемые селективные и маркерные гены. Селективные гены обуславливают устойчивость к какому-либо химическому агенту, например, антибиотику или гербициду. В среду для выращивания клеток после трансформации добавляют селективный агент. На такой среде выживают только трансформированные клетки, поскольку в них имеется кроме целевого и селективный ген, который ответственен за вещество, утилизирующее селективный агент. Гербицид или антибиотик, содержащийся в селективной среде, убивает нетрансгенную ткань, а также трансгенную ткань, в которой трансген слабо экспрессируется.

Дополнительное введение вместе с целевым и селективным маркерного гена (его называют также репортерным) позволяет вести визуальное наблюдение за процессом роста клеток при селекции.

Все перечисленные выше процессы ведения культуры клеток растений, компетентных к трансформации и регенерации, зависят от условий культивирования: определенной освещенности, температуры, влажности и т. д. Как правило, результаты становятся трудно воспроизводимыми даже при незначительных изменениях параметров культивирования.

Основными требованиями к методу трансформации являются: высокая эффективность, минимальный срок культивирования *in vitro*, селекция без антибиотиков. Требования общественности к безопасности применения ГМР постоянно повышаются.

В Европе недавно было запрещено использование генов устойчивости к антибиотикам в качестве селективных агентов при создании ГМР. В связи с этим разработан способ позитивной селекции на основе использования гена фосфоманоз-изомеразы (*pmi*), выделенного из микроорганизма *Escherichia coli*. Фермент фосфоманоз-изомеразы преобразует маннозу (один из видов сахаров, применяемый для питания клеток, культивируемых *in vitro*) в манноза-6-фосфат, который может усваиваться растительными тканями. Трансгенные ткани, экспрессирующие данный ген, способны усваивать маннозу в качестве источника углеводов. Нетрансгенная ткань не растет на среде, содержащей маннозу.



Позитивная селекция создает более мягкие условия селекции трансгенной ткани по сравнению с негативной, так как селективный агент не оказывает токсического действия на трансгенные клетки. Использование гена *pti* увеличивает эффективность трансформации кукурузы и пшеницы в 2-3 раза по сравнению с геном *bar*, определяющим устойчивость к гербициду «Баста».

Введение маркерного гена GFP (green fluorescent protein), светящегося в ультрафиолетовом свете, дает возможность при наличии современной флуоресцентной микроскопии проводить визуальную селекцию трансформантов *in vivo* (в процессе роста) с момента начала экспрессии встроенного в геном гена GFP, без применения селективных сред и, таким образом, ускорить получение трансформантов (рис. 6.4).



Рис. 6.4. Побеги трансформантов подсолнечника, светящиеся в ультрафиолетовом свете.

### **Способы управления экспрессией целевых генов. Генетическая трансформация хлоропластов**

Первоначально, высокий уровень экспрессии целевых генов в растении достигался за счет использования регуляторной области (промотора), заимствованной из патогена крестоцветных растений — вируса мозаики цветной капусты. Суперэкспрессия генов, помещенных под этот промотор, была сродни инфекции и проявлялась во всех тканях растения.

Секвенирование (описание) геномов растений открывает возможность тонкой регуляции экспрессии чужих генов, за



счет встраивания гена в определенные участки генома, т. е. вовлечения существующей регуляторной системы растения в управление чужим геном.

Высокий уровень и однообразие экспрессии чужих генов достигаются при трансформации хлоропластов. В цитоплазме растительных клеток содержатся пластиды — бесцветные или окрашенные структуры, выполняющие различные функции. Пластиды, содержащие пигменты, называются хромопластами, пластиды, не содержащие пигментов, лейкопластами.

Хлоропласты содержат зеленый пигмент хлорофилл и являются органеллами, в которых протекает фотосинтез. Каждая клетка содержит 50—100 хлоропластов. Каждый хлоропласт имеет сложную внутреннюю структуру, окруженную двойной мембраной, и содержит множество копий (50—100) двойной кольцевой молекулы ДНК. Последнее обстоятельство дает возможность проводить эффективную генетическую трансформацию хлоропластов, обладающую рядом преимуществ по сравнению с трансформацией клеточного ядра.

1. В отличие от ядерной трансформации, при которой происходит внедрение одной или нескольких копий в геном, усиление копии введенного гена, является естественным процессом пластидного генома.

2. В ядерных трансформантах экспрессия чужеродных генов значительно отличается из-за случайности места интеграции трансгена. Сайт-специфическая интеграция трансгенов при трансформации хлоропластов обеспечивает отсутствие инсерционного мутагенеза и одинаковый уровень экспрессии у трансформированных растений.

3. В дополнение к фотосинтезу, растительные хлоропласты являются центром синтеза различных компонентов, таких как жирные кислоты, ростовые регуляторы, аминокислоты, углеводы и пигменты. Следовательно, возможность модифицировать некоторые из этих соединений значительно облегчается, если соответственный вектор и трансформационная система доступны для генетической инженерии хлоропластов.

4. Еще одним крайне важным достоинством перед ядерной трансформацией является преимущественно материнское наследование пластидных генов. В результате чужеродные гены



остаются только в культуре, которая была генетически модифицирована. Не происходит передачи введенного признака через материнскую пыльцу измененного растения, в то время как при ядерной трансформации трансгены наследуются как материнским, так и отцовским путем.

Данное свойство хлоропластной трансформации крайне важно как для предотвращения передачи нового признака в экосистему (например, в расположенные поблизости другие посевы подсолнечника), так и для возможности опыления близких видов (топинамбура и др.).

5. Наконец, хлоропласты имеют свою собственную транскрипционную и трансляционную системы, которые во многих аспектах походят на прокариотические. Такая ситуация является преимуществом при использовании генов, выделенных из бактерий, так как не требует замены кодонов, используемых бактериями.

Учитывая важность проблемы генетической манипуляции с фотосинтезирующей системой высших растений, обеспечивающей жизнь человека и животных на поверхности Земли, темпы ее разработки высоки — к настоящему времени полностью секвенирована хлоропластная ДНК у полутора десятков видов растений, и работа продолжается на всех важнейших культурах во многих государственных и частных лабораториях.

### **Основные этапы создания ГМР**

Выше были рассмотрены важнейшие этапы и методы генетической трансформации растений. Общая схема получения ГМР показана на рис. 6.5. Генетическая модификация растений предусматривает также ряд общих этапов, включая:

1. Поиск целевого признака и выделение гена, ответственного за этот признак.

2. Создание вектора, включающего целевой ген (гены) и регуляторные последовательности ДНК, обеспечивающие направленную экспрессию гена (генов) в нужных тканях растения и в нужное время.

3. Поиск генотипа (сорта) растения для трансформации.

4. Отработку метода трансформации и получение большого числа трансформированных растений (от сотен до тысяч).



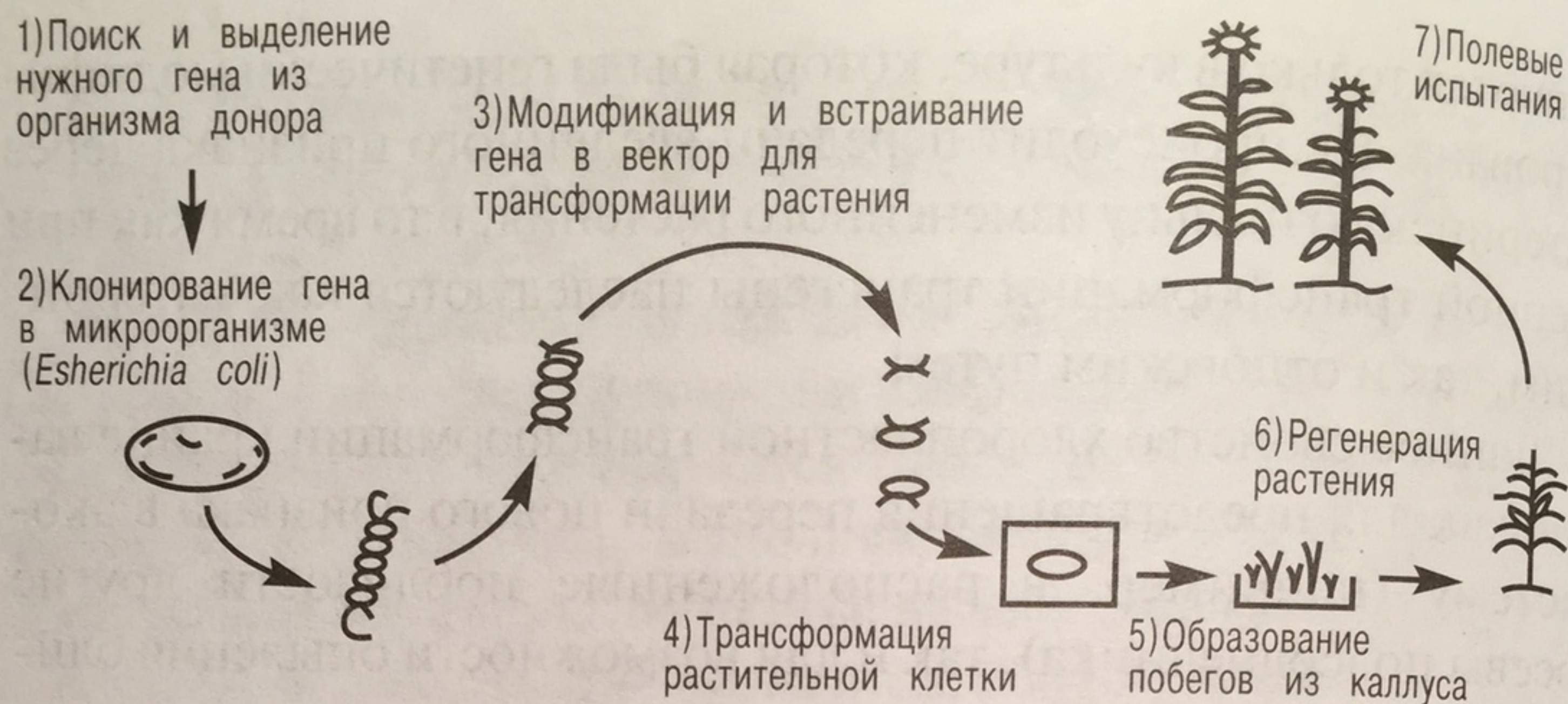


Рис. 6.5. Общая схема получения ГМР.

5. Отбор среди трансформантов генотипов, повторяющих исходный тип растений по комплексу признаков, обладающих высоким уровнем проявления переданного признака, со стабильным наследованием в ряде поколений семенного или вегетативного размножения.

6. Испытание трансгенного растения на биобезопасность.

7. Государственную регистрацию ГМР на биобезопасность.

8. Сортоиспытания для включения ГМР в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию.

9. Маркетинг и производство ГМР.

10. Пост-регистрационный мониторинг использования ГМР.

### Источники генов для улучшения растений

Генетический код универсален, един для всех живых существ. Круг источников генов, которые могут быть использованы для улучшения свойств культурных растений, не ограничен миром растений. Гены, выделенные из различных царств, семейств и отрядов живых организмов могут работать в представителях любых других царств, семейств и отрядов.

Например, ген белка GFP, выделенный из морской медузы и светящийся в ультрафиолете, успешно работает в трансгенных растениях, помогая отслеживать процесс трансформации и селекции. Гены устойчивости к антибиотикам и гербицидам, выделенные из микроорганизмов, служат маркерами трансформации в растениях.



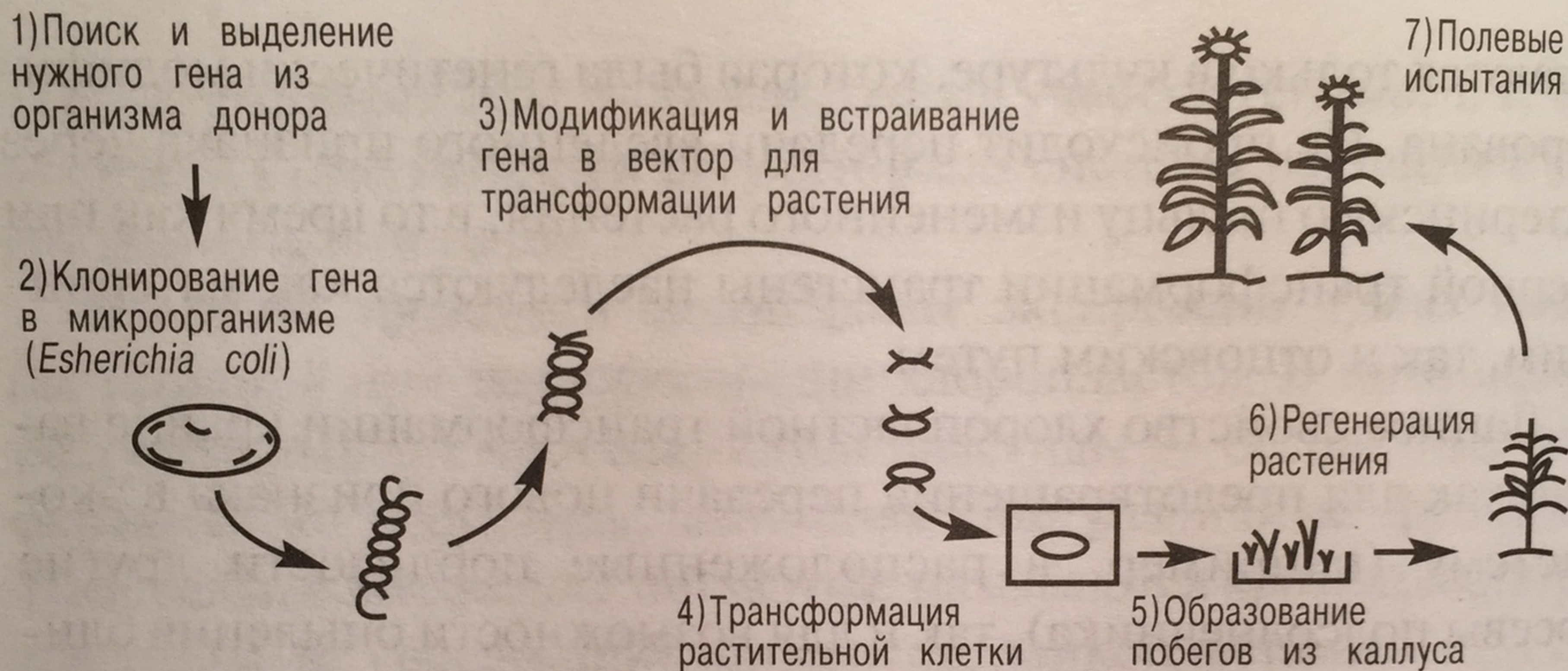


Рис. 6.5. Общая схема получения ГМР.

5. Отбор среди трансформантов генотипов, повторяющих исходный тип растений по комплексу признаков, обладающих высоким уровнем проявления переданного признака, со стабильным наследованием в ряде поколений семенного или вегетативного размножения.

6. Испытание трансгенного растения на биобезопасность.

7. Государственную регистрацию ГМР на биобезопасность.

8. Сортоиспытания для включения ГМР в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию.

9. Маркетинг и производство ГМР.

10. Пост-регистрационный мониторинг использования ГМР.

### Источники генов для улучшения растений

Генетический код универсален, един для всех живых существ. Круг источников генов, которые могут быть использова-



Существенно удешевили получение урожая гены устойчивости к гербицидам и насекомым. Известно, что для борьбы с сорными растениями, конкурирующими с культурными, требуются значительные средства. Если иметь культуры, устойчивые к гербицидам, последними можно обрабатывать посевы, и уничтожать сорняки без вреда для культурных растений.

Ген *bar*, выделенный из бактерии, определяющий устойчивость к гербициду «Баста», был введен и апробирован на ряде важнейших культур, в том числе на злаках и сахарной свекле.

В течение нескольких десятилетий для борьбы с насекомыми использовалась культура бактерий *Bacillus thuringiensis* (*Bt*). После обработки этой культурой растения не подвергались атакам насекомым. Оказалось, что действенным началом бактерии являются токсичные для насекомых белки, препятствующие всасыванию пищи.

В таблице 2 представлены данные об источниках генов устойчивости к насекомым-вредителям.

Трансгенный картофель с генами *Bt* показал надежно наследуемую устойчивость к колорадскому жуку и получил широкое распространение в странах, страдающих от этого насекомого. С 1997 года во Франции проводятся испытания трансгенной *Bt*-кукурузы, устойчивой к стеблевому мотыльку.

Таблица 2. Источники генов токсинов из *Bacillus thuringiensis*, защищающие растения от насекомых-вредителей.

Разновидности <i>Bacillus thuringiensis</i>	Вредители, чувствительные к токсину
var. <i>tenebrionis</i> и <i>san diego</i>	Колорадский жук, личинки вязового листоеда.
var. <i>kurstaki</i>	Гусеницы капустницы, мешочницы, озимой совки, капустной моли и др. чешуекрылых, личинки европейского кукурузного сверлильщика.
var. <i>israelensis</i>	Личинки и имаго многих двукрылых.
var. <i>aizawai</i>	Личинки воскового мотылька (вредитель в пчеловодстве), капустного мотылька и др.



Полевые испытания трансгенного картофеля, созданного в лаборатории генетической инженерии растений Центра «Биоинженерия» РАН, показали сохранность признака устойчивости к колорадскому жуку в течение не менее трех вегетативных поколений.

Рассмотрим далее перспективные направления генной инженерии растений.

### **Создание ГМР. Выбор цели**

Культурные растения с самого начала использования человеком отличались от дикорастущих предков рядом признаков, которые в ходе многих тысяч лет эмпирической селекции были усилены в ущерб конкурентоспособности и выживаемости растений в природных условиях. По мнению Н. И. Вавилова, большинство полезных признаков растений, востребованных человеком, были заложены в результате естественной эволюции растений в специфичных условиях произрастания в центрах их происхождения.

В ходе искусственной селекции происходит неосознанный отбор генов, сцепленных с признаками высокой урожайности и качества продукции, но снижающих устойчивость культурных растений к фитопатогенам и вредителям, не наносящим существенного вреда их дикорастущим родственникам. Этот процесс ускорился после перехода к селекции гибридных сортов растений.

Другим фактором, усиливающим ущерб от стрессов, является внедрение «интенсивной» технологии земледелия, приведшей к изменению механической структуры, биологического и химического состава почв и микроклимата полей.

Сейчас мы лишь можем констатировать тот факт, что большая часть ущерба, наносимого культурным растениям стрессами окружающей среды, включая вредителей и болезни, органически связана с природой окультуренных растений и технологией их выращивания. Поэтому первостепенной задачей искусственной селекции растений является усиление устойчивости к вредителям, фитопатогенам и абиотическим стрессам.

Методы селекции могут и должны быть дополнены генети-



ческой трансформацией растений — введением чужеродных генов устойчивости, или генно-инженерной регуляцией собственных генов устойчивости, переводом их на более интенсивную и своевременную работу.

### **Устойчивость растений к биотическим и абиотическим стрессам**

Как уже было отмечено выше, ущерб, наносимый культурным растениям вредителями и фитопатогенами, связан с генетической природой этих растений и технологиями выращивания.

Одной из основных причин низкого урожая сельскохозяйственных культур являются слишком низкие и высокие температуры, засоленность и недостаток влаги в почве, вызывающие замедление роста или даже гибель растений (таблица 3).

Показано, что растения имеют общие механизмы в их физиологической толерантности к засухе, низкой температуре и засолению. Клеточная дегидратация, вызванная различными стрессами, запускает серию биохимических, физиологических и структурных изменений в клетках растений. Эти изменения происходят, главным образом, в изменении экспрессии большего числа генов. Продукты этих генов можно классифицировать на две группы: одни напрямую задействованы в защитных реакциях против стресса, вызванного средой, вторые регулируют экспрессию генов и перенос биохимических сигналов в ответ на стресс.

Первичным изменением общего метаболизма растений, подвергающегося любому виду стресса, является возникновение в цитоплазме и других компонентах клетки свободных радикалов, возникновение так называемого оксидативного стресса.

В настоящее время существует два стратегических подхода улучшения толерантности растений к абиотическому стрессу методами генной инженерии. Первый подход основан на введении в геном и сверхэкспрессии одного или группы генов, определяющих устойчивость растений к стрессу.

Во втором подходе используется группа генов, вовлеченных в синтез аскорбата. Аскорбат деактивирует  $H_2O_2$ , преобразуя перекись в воду  $H_2O$  и кислород  $O_2$ .



Таблица 3. Признаки, увеличивающие жизнеспособность культурного растения в природе.

Тип стресса	Вид стресса	Пути защиты
Устойчивость к абиотическим природным стрессам.	Температурный стресс (жара-холод, замерзание). Водный и дыхательный стресс. Засоление. Малая продуктивность почв.	Сверх-экспрессия генов устойчивости к окислительному стрессу; накопление защитных веществ; введение стимуляторов защитных свойств; стабилизация ферментов и т. д.
Устойчивость к абиотическим антропогенным стрессам.	Гербициды. Загрязнение почв, воды и атмосферы.	Введение генов, утилизирующих активное вещество гербицида.
Устойчивость к биотическим стрессам.	Вредители: насекомые и грызуны.	Введение генов, блокирующих развитие и питание вредителей; генов токсинов; собственные гены устойчивости растений.
	Фитопатогенные вирусы.	Перекрестная иммунизация; блокировка транспорта вируса внутри растения.
	Фитопатогенные грибы и бактерии.	Антимикробные вещества, гены устойчивости растений.

Неживые растительные ткани представляют собой полноценный продукт питания большинства микроорганизмов и животных, и тот факт, что лишь некоторые виды микроорганизмов и насекомых являются фитопаразитами — т. е. питаются живыми растениями, объясняется совершенной системой защиты растений, выработанной в ходе миллионов лет эволюции. Это означает, что патологический процесс в растении вызывается в первую очередь недостатком или подавлением естественных механизмов устойчивости растения.

Система активного, появляющегося в ответ на инфекцию,



иммунитета растения состоит из двух равноправных частей. В первую входят т. н. гены устойчивости, отвечающие за узнавание специфических веществ паразита и передачу сигнала о «нападении» далее по сигнальной цепочке генов. В растении эти гены составляют не менее 1% от общего числа генов, и каждый из них специализируется по «своему» фитопаразиту.

Вторая группа генов состоит из неспецифических ферментов и структурных белков антистрессовой направленности и также составляет около 1% всех генов.

Для усиления устойчивости к фитопатогенным микроорганизмам путем генетической трансформации растений можно использовать как гены этих двух групп, так и конституционные антимикробные вещества (токсины, направленные против насекомых, белки-дефензины, ингибиторы микробных ферментов и др.), определяющие т. н. «пассивный» иммунитет.

Высокая эффективность защиты от вирусной инфекции была достигнута за счет использования вирусного белка или синтеза фрагментов вирусной РНК, приводящего к «перекрестной» защите растений по типу иммунизации. Необходимыми стадиями вирусной инфекции растения является внутри- и межклеточный транспорт вируса, обеспечивающий его передачу из инфицированной клетки в соседние незараженные ткани. Транспорт вируса происходит при участии как вирусных, так и клеточных факторов.

Идентификация этих растительных факторов и конструирование трансгенных растений с измененным уровнем экспрессии генов позволяют блокировать вирусную инфекцию на стадии распространения в тканях растения.

Как уже было сказано выше, растения реагируют на стрессы синтезом защитных веществ. Транскрипция ключевых ферментов, необходимых для синтеза этих компонентов, может резко усиливаться под действием определенных факторов окружающей среды.

Предпринимались многочисленные попытки усилить устойчивость растений к стрессам за счет переноса отдельных генов, кодирующих вещества с защитной функцией, включая ферменты, модифицирующие липиды мембран растительной клетки, токсин-иммобилизующие ферменты.



Очевидно, что если стресс-восприимчивые и стресс-устойчивые растения различаются по интенсивности экспрессии генов во времени, а не по составу самих генов и кодируемых ими веществ, регуляция этих генов может быть решением проблемы устойчивости.

Поскольку любой отклик растения на стресс включает экспрессию не одного, а многих генов, то имеет смысл модифицировать не сами гены, кодирующие защищающее от стресса вещество или фермент, а гены, влияющие на экспрессию каскада защитных реакций под воздействием стресса связыванием со специфичными промоторами.

Многие работы подтверждают, что изменение уровня активности транскрипционных факторов одновременно влияет на экспрессию многих генов. Это доказывает возможность усиления устойчивости к широкому кругу стрессов через экспрессию генов, кодирующих транскрипционные факторы (Т-факторы).

### **Улучшение качества продукции и создание новых признаков**

Помимо увеличения жизнеспособности растений важным направлением является улучшение их потребительских свойств и создание новых полезных признаков (таблица 4).

Успех современной биотехнологии, которую в кругу специалистов называют чаще генетической инженерией, связан прежде всего с возможностью расширения разнообразия живых организмов. Генная инженерия растений впервые предоставила возможность целенаправленно изменить существующие или придать новые полезные свойства растению.

Какие же направления наиболее перспективны в генетической инженерии растений?

Вкусовые, питательные и технологические свойства растительных масел определяются качественным составом и количественным соотношением различных видов насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в их составе. Для полноценного сбалансированного питания чрезвычайно важным является высокое содержание в масле полиненасыщенных жирных кислот.

Линоленовая и арахидоновая кислоты считаются незаменимыми для питания. Для производства жиров и маргаринов



Таблица 4. Признаки, определяющие полезные для человека функции растения

Полезные признаки растения	Свойства признака и его модификация	Пример
Урожайность	Признак, коррелирующий с эффективностью фотосинтеза, дыхания, ассимиляции азота, устойчивостью растений к вредителям, патогенам и абиотическим стрессам.	Рис, изменение фотосинтеза с C3 на C4 путь.
Традиционная потребительская (пищевая, сырьевая) ценность	Введение и модификация генов запасных белков, жирных кислот, витаминов, и т. д.	Широкий спектр модифицированного состава жирных кислот рапса, подсолнечника; «Золотой рис» — введение генов каротина, предшественников витамина А.
Улучшение технологических свойств	Изменение цикла развития растения, замедление созревания плодов, изменение формы плода, и т. д.	Томат без полигалактуронатлиазы (не размягчается при хранении).
Новая потребительская ценность	Новые признаки: создание растений продуцентов искусственных и природных биополимеров: пластмассы, каучука, вакцин, и т. д.	Гваюла — новый продуцент натурального каучука; белок паутины; вакцина против гепатита, дизентерии и т. д.

требуется высокое содержание эфиров стеариновой кислоты, триацилглицеролов, содержащих остатки длинных насыщенных жирных кислот. Для смазочных материалов на первое место выходит наличие восков.

Компанией «Calgene Inc.» USA, были созданы сорта рапса для производства жиров, маргарина, и технических смазок. Из



калифорнийского лавра (*Laurus kalifornicus*), кокосового ореха (*Cocosnucifera*), масличной пальмы (*Elaeis guineensis* и *Orbignya barbosiana*), гарцинии манго (*Garcinia mangostana*) и др. растений были выделены гены синтеза ценных масел и использованы для трансформации рапса.

При вводе гена фермента тиюэстеразы в геном растения-реципиента создается растение, способное аккумулировать относительно высокий уровень специфических видов жирных кислот и их производных.

Молекулярные механизмы синтеза, модификации и образования комплексов хранения жирных кислот, как и механизмы регуляции действия генов, являются сходными у всех растений. Поэтому все апробированные разработки, выполненные на модельных растениях, могут быть применены для улучшения качества масла подсолнечника и других масличных культур.

Запасные белки современных сортов пшеницы содержат недостаточное количество незаменимых аминокислот по сравнению с белками животных. Повышение питательной ценности пшеницы можно обеспечить дополнительным синтезом незаменимых аминокислот.

Улучшение хлебопекарных качеств зерна достигается повышением удельной фракции белков и изменением соотношения различных форм крахмала в зерне. Крахмал в пшенице существует в двух формах: линейной — амилоза, и разветвленной — амилопектин.

Соотношение амилозы и амилопектина также определяет хлебопекарные свойства муки. Мука пшеницы содержит недостаточное количество амилопектина, что снижает ее качество. Увеличивая синтез амилопектина и высокомолекулярных глютелинов введением и сверхэкспрессией соответствующих генов, можно улучшить хлебопекарные качества муки пшеницы.

Перспективным направлением является также создание биополимеров и вакцин. Растения являются одним из немногих объектов биотехнологии, способных производить чужеродные белки без ограничений. Белок паутины, обладающей прочностью, превышающей легированную сталь, может синтезироваться в растительных клетках и выделяться в чистом виде так же, как и многие другие полимеры.



Ожидается, что в начале нового тысячелетия тридцать четыре возбудителя болезней человека будут представлять опасность для жителей Земли. Известные и новые патогены будут повсеместно становиться все более опасными в условиях расширяющейся мировой торговли, туризма и иммиграции. Возникает вопрос, как население может быть защищено от опасных инфекционных болезней, многие из которых неизлечимы?

Большие надежды возлагаются на трансгенные растения, способные при очевидной низкой стоимости экспрессировать большие сложные антигены без потери иммуногенности и не имеющие протеинов, токсичных для человека.

Первым в растениях был экспрессирован белок *Streptococcus mutans* SpaA, вызывающий кариес. Протеин накапливался в растениях трансгенного табака в количестве до 0,02% от общего содержания белка.

Этот пример показал возможность синтеза в растениях больших белков — до 1500 аминокислот и возможно даже более тяжелых. Дальнейшие работы привели к успешной разработке растительной вакцины, эффективной сразу против трех кишечных патогенов — холеры, ротавируса и энтеротоксикогенной кишечной палочки.

Наконец, отметим использование ГМР в роли биосенсоров загрязнения среды. Трансгенные растения могут использоваться в качестве датчиков генотоксичности радиоактивно или химически загрязненных почв. Практическое значение нового метода состоит в возможности статистической оценки скорости мутаций для сравнительно небольшой выборки.

### **Мировой статус ГМР и выгоды от их использования**

Анализируя ситуацию во всем мире можно увидеть, что, невзирая на трудности, с которыми всегда сталкивается новое и непривычное, трансгенные растения завоевывают мировой рынок. Главный показатель развития отрасли — это динамика капиталовложений.

Тремя ведущими аналитическими компаниями Pricewaterhouse Coopers, Thomson Venture Economist и National Venture Capital Association были обнародованы данные о том,



что биотехнология привлекла 22% от всех венчурных инвестиций в 2002 г. — наивысший процент за последние 7 лет. Венчурные инвестиции в биотехнологические компании и компании, занимающиеся медицинским оборудованием, составили в 2002 г. 4,7 миллиардов долларов, что на 70% выше, чем в 1998 г.

В начале главы мы уже отмечали стремительный рост площадей под трансгенными культурами. Расширяется также видовой спектр ГМР: с 1987 г. по 2002 г. были испытаны 33 различные культуры растений (рис. 6.6).

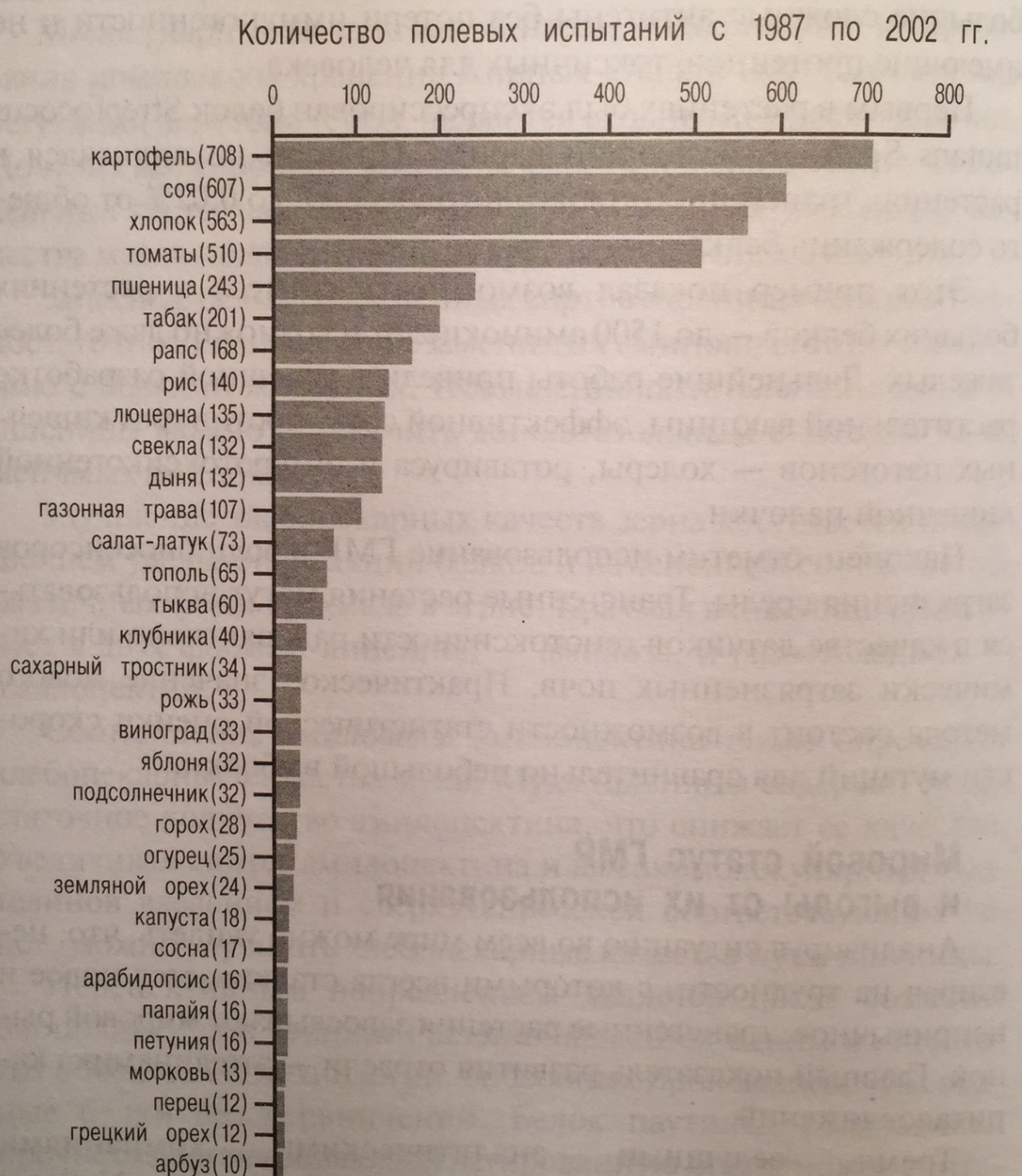


Рис. 6.6. Видовой спектр и количество полевых испытаний трансгенных растений с 1987 по 2002 гг.



щадей под трансгенными культурами. Расширяется также видовой спектр ГМР: с 1987 г. по 2002 г. были испытаны 33 различные культуры растений (рис. 6.6).

Количество полевых испытаний с 1987 по 2002 гг.

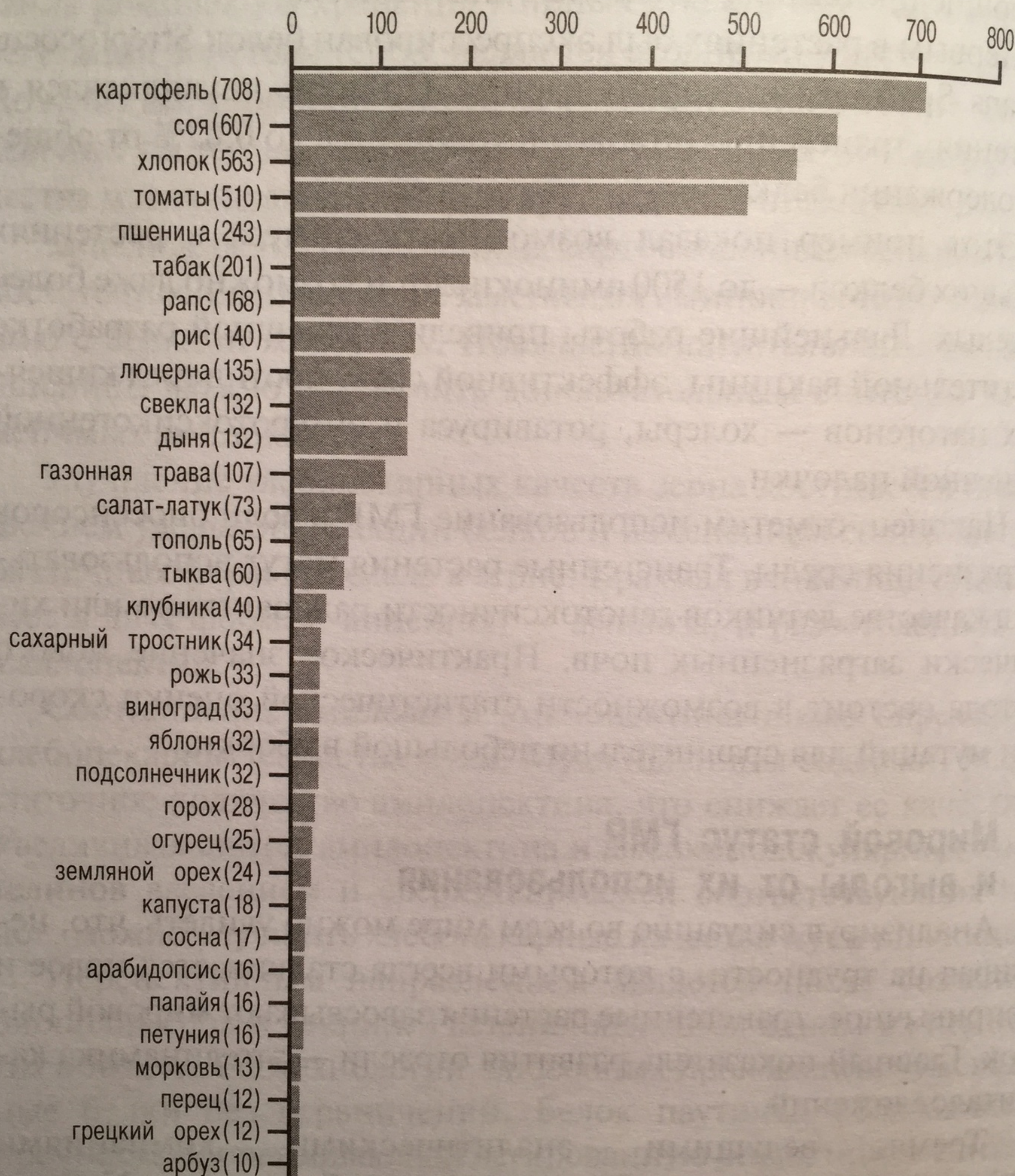


Рис. 6.6. Видовой спектр и количество полевых испытаний трансгенных растений с 1987 по 2002 гг.



Выгоды от использования биотехнологии для повышения роста экономики настолько очевидны, что она поддерживается во многих странах на законодательном уровне. Так, КНР объявила в 2000 г. сельскохозяйственную биотехнологию инструментом национальной безопасности и основной технологией, способной обеспечить китайский продовольственный рынок.

Эта политика уже дала положительные результаты: в настоящее время в Китае разрешены для коммерческого использования 6 ГМР, и около 60 растений находятся на разных стадиях испытаний. В следующие 5 лет КНР планирует довести объем биотехнологического сельскохозяйственного рынка до 4—6 млрд. долларов. Причем повсюду фермеры, а не разработчики технологии, получают наибольшую выгоду. Например, в США в 2001 г. выгода от посевов *Bt* хлопчатника (в сравнении с традиционными сортами) составила 50\$ с гектара, а в Китае — 500\$/га; суммарно в национальном масштабе: >100 млн. долл. в США и 570 млн. долл. в Китае.

Прямая экономическая выгода составляет только часть общей картины улучшения ситуации, в первую очередь экологической: суммарное снижение использования гербицидов/пестицидов ведет к увеличению популяций полезных насекомых и птиц, очищаются вода и воздух из-за уменьшения выбросов в атмосферу от производства; возможность перейти на беспашотный метод обработки земли уменьшает эрозию почв, сохраняет почвенную влагу и, как следствие, уменьшает расходы на орошение.

### **Полемика в отношении безопасности ГМР**

Тем не менее, полемика в отношении безопасности ГМР для окружающей среды и пищи из генетически модифицированных источников (ГМИ) для здоровья человека приняла острый характер. Взгляды общества поляризовались. Если в Северной Америке новая технология успешно развивается, то в Европе сложилась другая ситуация.

Общественные дебаты в Западной Европе привели к неприятию продукции биотехнологии, но что характерно, не всей, а именно агrobiотехнологии — генетически модифицированных с/х растений, пищи и кормов. Промышленная биотехнология и



фармакологическое направление остались как бы «невидимыми» для широких масс. Главным аргументом, использованным неправительственными общественными организациями «Гринпис», «Друзья земли» и т. д., являлась «уверенность» в прогнозируемом неблагоприятном воздействии ГМР на окружающую среду, что и вызвало боязнь европейцев с их традиционным «эко-сознанием».

В результате, начиная с октября 1998 г., фактически был введен мораторий на широкомасштабное выращивание и размещение на рынке тех ГМО (ГМ организмов), которые не были еще зарегистрированы (до этого уже были разрешены 18 ГМР, включая масличный рапс, кукурузу, цикорий, гвоздику, и табак). Ситуация оставалась без изменений до конца 2002 г. и ее экономические последствия для ЕС уже сказались. ЕС становится менее конкурентоспособным в новом секторе мирового сельского хозяйства — агробιοтехнологии, фармацевтической промышленности; упущена выгода в улучшении экологии; предприниматели терпят убытки; отсутствие вложений в новую область ведет и к потере научных кадров.

Под давлением этих обстоятельств в 2002-2003 гг., наконец, стали открываться реальные причины отказа от внедрения агробιοтехнологии в Европе — политическое решение было принято не на базе научно-обоснованной оценки риска использования ГМР, а исходя из экономических соображений.

На саммите ЮНИДО в 2003 г. по технологическому прогнозированию для стран Центральной и Восточной Европы одной из главных причин была названа попытка защитить основные европейские рынки.

В 2002 г. ситуация начала меняться: Европейская Комиссия приступила к разработке новой стратегической линии: «Науки о жизни и биотехнология — Стратегия для Европы», а в ноябре 2002 г. парламент ЕС проголосовал за поддержку исследований в сфере биотехнологии и регулирования ГМО; новая директива, создала юридическую основу для выпуска ГМО в окружающую среду и на рынок.

Основной акцент новой стратегии в Европе — идея сосуществования 3-х форм ведения сельского хозяйства: традиционного, «органического» и агробιοтехнологии. Научные



критерии при принятии решений о ГМО снова поставлены во главу угла. Шотландский сельскохозяйственный колледж опубликовал в 2003 г. результаты компьютерного моделирования фермерства в Англии, главный итог которых: «ГМ культуры могут и должны сосуществовать с другими формами фермерской практики. Это позволило бы увеличить доход от фермерства в Англии на 50 млн. фунтов в год без значительных изменений в типах и площадях под с/х культурами, без уменьшения площадей под «органическим» земледелием и без изменений в рабочей силе. При этом улучшило бы окружающую среду, в которой фермеры живут и работают».

В мае 2003 г. на саммите в Эвиане лидеры «Группы 8» выступили за «развитие и принятие новых улучшенных с/х технологий, в т. ч. опробованной и проверенной биотехнологии для развивающихся стран». Лидеры ЕС также участвовали в саммите, а в июне 50 стран ратифицировали «Картахенский протокол по биобезопасности» — протокол, предназначенный для безопасного трансграничного перемещения, использования и применения ГМО, пищевых продуктов и кормов из ГМИ. Среди этих 50 стран 7 стран — члены ЕС и, кроме того, Норвегия, Швейцария, страны ЦВЕ и др.

Однако, негативное отношение Европы оказало заметное влияние на позицию общественности других стран — России, например. Воинствующие нападки СМИ на пищу из ГМИ и на отсутствующее пока в России выращивание ГМР в коммерческих целях стали чуть ли не модой. Обеспокоенность общественности растет, невзирая на информацию ученых о проведенной научной оценке, показывающей достоверно минимальный риск ГМР для окружающей среды, на подтвержденную всесторонними проверками безопасность пищи из ГМИ.

Причины этого процесса в России скорее связаны не с экономикой, а с отставанием просвещения населения в новых областях науки, некомпетентности журналистов, недостаточным доступом к информации разных слоев населения, особенно бедных и в отдаленных районах. Есть и международно распространенные беды — на освещение достижений ученого, потратившего несколько лет на разработку нового ГМР, у журналиста уходит 1-2 дня!



Не просто ответить и на вопрос: интересы каких групп населения отражают СМИ? Ведь общественность явно неоднородна: научные круги, НПО, потребители, производители, молодежь и т. д., и т. п. Разрыв между достижениями наукоемкой области, какой является биотехнология, и способностью общества к ее восприятию — проблема не только России, этот вопрос сейчас остро стоит во всем мире. Активно разрабатываются стратегии и процедуры участия граждан: от простого информирования и начального просвещения к регулярным консультациям в ходе принятия решений.

### **Система биобезопасности в России**

Создание ГМР — высоко технологичный процесс, основанный на фундаментальных научных знаниях, требующий высоко квалифицированных кадров и мощной современной инструментальной базы. Трансгенное растение создается в научных лабораториях, проходит стадию испытаний в теплицах и в полевых условиях, затем государственные сортоиспытания, регистрацию и, наконец, выходит на рынок: для выращивания в окружающей среде; употребления в пищу непосредственно или в переработанном виде; в качестве кормов для животных, или как источник лекарств — «съедобных» вакцин.

Еще в 1975 г. ученые всего мира на Асиломарской конференции подняли важнейший вопрос: не окажет ли появление ГМО потенциально негативного воздействия на биологическое разнообразие? С этого момента одновременно с бурным развитием генной инженерии стало развиваться новое направление, связанное с живыми измененными организмами — биобезопасность. Главная ее задача — оценить, не несет ли использование ГМО нежелательное воздействие на окружающую среду, здоровье человека и животных, а главная цель — открыть путь к использованию достижений современной биотехнологии, гарантируя при этом безопасность.

Стратегия биобезопасности основывается на научном исследовании особенностей ГМР, опыте обращения с ним, а также информации о его предполагаемом использовании и окружающей среде, в которую ГМР будет интродуцировано. Совместными многолетними усилиями международных орга-



низаций (ЮНЕП), экспертов из разных стран, в т. ч. России, были разработаны базовые понятия и процедуры:

«Опасность» — потенциальная возможность ГМР причинить вред здоровью людей и/или, окружающей среде.

«Риск» — вероятность реализации опасности, если она определена, при высвобождении ГМР в потенциальную принимающую среду. Очень важно определить, в чем фактически состоят риски. При этом учитываются два основных фактора: последствие конкретного события и вероятность наступления события.

«Оценка рисков» — меры по оценке того, какой вред может быть причинен, как он может проявиться и какими могут быть масштабы предполагаемого ущерба. Оценка рисков должна проводиться строго на научной основе, при этом каждое новое ГМР рассматривается индивидуально («от случая к случаю»), поэтапно и в сравнении с исходным не модифицированным растением. Международными и российскими правилами требуется применение «принципа предосторожности» в тех случаях, когда полная информация отсутствует.

«Регулирование рисков» — механизм, позволяющий минимизировать риски.

(Методические указания по оценке биобезопасности ГМР, Экспертный совет Минпромнауки России по вопросам биобезопасности, 2003 г.).

Только после того, как вся процедура будет успешно осуществлена, готовится научное заключение о биобезопасности ГМР. В России окончательное принятие решения о выпуске ГМР для коммерческих целей принимается на федеральном уровне с учетом также социально-экономических аспектов.

Для понимания современной ситуации важен факт, что в течение 20 лет, прошедших с момента первого выхода ГМР на рынок, не было выявлено ни одного достоверного отрицательного воздействия их на окружающую среду и здоровье человека и животных ни в ходе испытаний, ни при коммерческом использовании. Зато можно привести общеизвестные примеры искаженных данных или некорректных экспериментов.

Долгожительству на газетных страницах мифа об угрозе исчезновения вида бабочки «Монарх» при возделывании *Bt* куку-



рузы в США позавидовала бы любая реальная бабочка. Суть истории состоит в том, что в лабораторном эксперименте бабочкам скармливали искусственно приготовленный нектар из пыльцы *Bt* кукурузы, которая содержит *Bt* белок. Как и должно быть, бабочка погибала, погибли бы и гусеницы бабочки.

Парадокс заключается в том, что в силу своего строения бабочки в природных условиях не питаются пыльцой, а кукуруза цветет, когда гусениц нет. Тем не менее, с 1998 г. в США начался многолетний мониторинг за популяцией «Монарха». В июне 2003 г. на Международной конференции по вопросам генетически модифицированных источников пищи в Москве был представлен результат — популяция бабочки на полях, засеваемых *Bt* кукурузой, выросла. Причина этого — в снижении употребления пестицидов.

Как обеспечивается биобезопасность в России? Началом включения России в мировую систему биобезопасности можно считать ратификацию страной «Конвенции о биоразнообразии» в 1995 г. С этого момента началось формирование национальной системы биобезопасности (НСБ) как части системы национальной безопасности страны, при этом учитывались международные рекомендации.

Отправная точка создания действующей в настоящий момент НСБ — вступление в силу Федерального закона РФ «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» (1996 г.). Он устанавливает основные понятия и принципы государственного регулирования и контроля всех видов работ с ГМО. Например, вводит 4 уровня риска в зависимости от типа ГМО и вида работ, дает определения замкнутой и открытой систем, выпуска ГМО и т. д.

За истекшие 5 лет в России сформировалась одна из самых жестких систем регулирования. Неординарен факт, что система государственного регулирования ГМО стартовала превентивно, до того как реальные генно-инженерные организмы были заявлены для коммерциализации в России.

Действительно, первый ГМИ для пищевого использования — ГМ соя — был зарегистрирован в 1999 г., первая регистрация ГМР на биобезопасность — *Bt* картофель — в 2002 г., а ГМР в качестве корма — та же ГМ соя — в 2003 г.



Сформированная в России НСБ состоит из нескольких основных элементов:

Нормативно-правовая база генно-инженерной деятельности (ГИД).

Организационная инфраструктура биобезопасности.

Научная инфраструктура.

Информационное поле.

Государственный контроль реализуется через организационную инфраструктуру НСБ. В ее основу положен принцип разграничения функций:

Федеральный уровень: Минпромнауки России несет ответственность за биобезопасность ГМО, в т. ч. трансгенных растений; Минздрав России отвечает за безопасность пищевых продуктов из ГМИ; Минсельхоз России — за безопасность кормов, полученных из ГМО. Главная функция этого уровня — принятие решений о государственной регистрации ГМО перед первым выпуском в России в окружающую среду, промышленным использованием или импортом.

Межведомственная комиссия по проблемам генно-инженерной деятельности — МВКГИД, в ее состав входят 19 представителей министерств и ведомств, включенных в круг проблем генной инженерии. Этот постоянно действующий орган с рекомендательными и организационными функциями ответственен за координацию НСБ в целом, а также за разработку стратегии биобезопасности.

Комиссии по генной инженерии в организациях (всего 82), работают под эгидой МВКГИД. Главный инструмент регулирования на местах: от планирования и проведения научных исследований по созданию трансгенных растений до их коммерциализации.

Система специально оборудованных, зарегистрированных, строго охраняемых опытных участков для проведения ограниченных полевых испытаний трансгенных растений (10 участков в разных агро-климатических зонах России).

Каждое полевое испытание ГМР обязательно регистрируется (в МВКГИД), разрабатывается индивидуальная программа испытаний ГМ растения на биобезопасность, в ходе испытаний проводится инспекция.



Такой порядок гарантирует защиту от несанкционированного распространения ГМР в окружающей среде и получение необходимых научных данных о биобезопасности ГМР в полевых условиях.

Полевые испытания в России начались в 1994 г. К 2002 г. общее количество испытаний трансгенных растений достигло 88. Если оценить динамику контролируемых полевых испытаний ГМР за последние 2 года, то станет очевидно — общее количество испытаний растет и увеличивается доля трансгенных растений, разработанных российскими учеными.

В 2002 г. было испытано всего 28 ГМР, из них 23 разработки отечественных биотехнологов: трансгенные яблони, груши, садовая земляника, картофель, масличный рапс. Свойства у российских ГМР разнообразны — от устойчивого к колорадскому жуку картофеля до садовой земляники с генами суперсладкого белка тауматина.

Сравним эти цифры с международным опытом: только в ЕС с 1991 по 2002 год включительно было проведено 1703 полевых испытания ГМР, а в США с 1987 г. — около 9000. Различается и направленность генно-инженерной трансформации растений: в России главным направлением трансформации является устойчивость к вредителям и болезням — с 2001 г. проходит полевые испытания на биобезопасность трансгенный картофель на основе российского сорта Луговской, устойчивый к колорадскому жуку (разработка Центра «Биоинженерия» РАН).

В то же время в США на данный момент полевые испытания проходят ГМ растения с «улучшенными» питательными свойствами: табак с пониженным содержанием никотина, мята с измененным составом масла, картофель с повышенным содержанием крахмала и др.

Также принципиально, что на 2003 год ни одно трансгенное растение не выращивается на территории России в коммерческих целях, а в США 54 ГМР имеют нерегулируемый статус, т. е. выращиваются наравне с традиционными.

В Индии разрешен для коммерческого выращивания *Bt* хлопчатник, а в июне 2003 г. принято решение, что в течение ближайших 6 месяцев будет одобрено коммерческое выращивание ГМ картофеля, содержащего на треть больше белка, чем



обычный, и необходимые высококачественные питательные вещества. По оценкам экспертов недоедание, дефицит белка и витаминов в питании (одна из причин слепоты) — важнейшие проблемы в стране.

Индийское правительство планирует ввести ГМ картофель в бесплатное питание детей в правительственных школах.

Научно-обоснованная оценка риска — это основа принятия решений о выдаче Свидетельства о государственной регистрации ГМР на биобезопасность, а также государственной регистрации ГМИ для использования в качестве пищи и кормов.

Оценку рисков ГМР проводит созданный в 2001 г. Экспертный совет Минпромнауки России по вопросам биобезопасности, а безопасности кормов, полученных из ГМО, начиная с 2002 г. — Экспертный совет Минсельхоза России. Эти общественные организации состоят из ведущих российских ученых и специалистов, которые отвечают основным требованиям к экспертам: компетентность, честность, независимость суждений. В ходе оценки они могут потребовать от заявителя дополнительную информацию или проведение исследований. Например, если оценка проводилась в другой стране и не учитывает все возможные риски для окружающей среды в России.

В марте 2002 г. впервые в России состоялась государственная регистрация на биобезопасность двух ГМ сортов картофеля, устойчивых к колорадскому жуку: Супериор Ньюлив и Рассет Бурбанк Ньюлив (фирмы «Монсанто Европа СА», США). Полученные Свидетельства открывают ГМР путь для дальнейших сортоиспытаний и включения ГМ сортов в Госреестр селекционных достижений Российской Федерации. После этого может осуществляться его коммерческое выращивание в открытых системах.

### **Генетически модифицированные продукты и сырье — предмет отдельного внимания**

На 2003 г. в России каждый впервые поступающий на продовольственный рынок России ГМИ (Генетически модифицированный источник) получения пищи или ее компонентов проходит полную процедуру государственной регистрации.

Что она включает? Оценку качества и безопасности ГМИ.



Например, соблюдается основной принцип Комиссии Codex Alimentarius: «защита здоровья потребителей и обеспечение процедур, связанных с торговлей продовольствием, должны быть законны и беспристрастны».

Российская система оценки безопасности ГМИ для пищи отличается от принятой в США и Канаде: оценивается не только составное соответствие ГМИ традиционному продукту, но также проводится медико-биологическая оценка и оценка технологических параметров пищи. Т. е. применяется такой же подход, как при проверке новой пищи в рационе питания.

С 1999 г. Минздрав России зарегистрировал 11 ГМР: сою, картофель, кукурузу, сахарную свеклу как источники для использования в пищевой промышленности и реализации населению продуктов, полученных на их основе.

С 2002 г. в России введена обязательная маркировка пищевой продукции, если она содержит более 5% компонентов, полученных из ГМИ. Таким образом достигается важнейший для потребителя момент — информирование, а следовательно, и право выбора. Итак, маркировка — это только информация о продукте, она не играет никакой роли с точки зрения безопасности пищи из ГМИ для человека. Безопасность обеспечивается комплексной проверкой.

Европейская Комиссия в ноябре 2002 г. обнародовала новые Правила маркировки и трассирования генетически модифицированных пищевых продуктов и кормов. По этим правилам маркировке подлежит продукт, содержащий более 0,9% генно-инженерной компоненты (ранее было 0,5%). Новые правила уже одобрены, но войдут в действие в 2004 г.

В США маркировка носит другой характер — не требуется указывать метод, которым получен продукт, но обязательно указание его новых свойств — повышенного содержания витамина А в «золотом рисе», например. Разрешается и добровольная отрицательная маркировка.

### **Осведомленность и прозрачность — «плоды» информационного поля биобезопасности**

Адекватная информация по биобезопасности для общества, для работающих с ГМР специалистов, для официальных лиц,



для прессы — важнейший компонент инфраструктуры, без которого доверие населения к науке, ее достижениям, а равно и к действенности государственного регулирования — падает.

Что делается в России, чтобы наладить диалог с населением? Выпускается Информационный дайджест «Генно-инженерные технологии», в 2001 г. начат выпуск Информационного бюллетеня МВКГИД, в декабре 2001 г. для открытого доступа в глобальной сети Internet открыт информационный Web-сайт МВКГИД (<http://www.iacgea.ru>).

С момента первого создания и использования ГМР прошло почти 20 лет. Что же изменилось за эти годы? Мировое научное сообщество, инвесторы и потребители пришли к заключению, что именно достижения наук о жизни — молекулярной биологии и генной инженерии, биоинформатики и биотехнологии будут определять образ жизни человечества в этом столетии.



## ГЛАВА 7

# ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЛИ НАШЕ ПОВЕДЕНИЕ ГЕНАМИ?

### Как поведение связано со структурой мозга

Один из знаменитейших Отцов Церкви блаженный Августин, живший в IV веке, занимался не только богословием, но еще и разводил рыбок. Будучи весьма наблюдательным человеком, он исследовал некоторые особенности их поведения. Оказалось, что некоторые рыбки быстро запоминают место, где их кормят, и в назначенный час устремляются туда всей гурьбой. А другие особи ведут себя по-другому — они ничего не помнят! Но самое интересное заключается в том, что потомство «умных» рыбок в точности воспроизводит поведение своих родителей, а потомство «глупых» рыбок сохраняет неизменным это незавидное качество. В сущности, как и сказано в Библии — нельзя от дурного плода получить плод хороший!

В этом тезисе уже заложена суть генетики поведения. Однако сама эта наука возникла много позже, в начале прошлого века, когда были сформулированы основные положения генетики и открыты носители наследственных признаков — гены. С открытием генов удалось объяснить многие ранее казавшиеся таинственными случаи из жизни человека.

Расскажем об одном из них. Он описан в книге Григория Дьяченко «Из области таинственного» (М., Типография И. Сытина, 1900). Во время франко-прусской войны во французской армии был замечен один бесстрашный солдат, отличавшийся геройским поведением и отмеченный наградами.

Но вот этот солдат попал в плен к пруссакам, его поместили в тюрьму. И вдруг произошло нечто весьма удивительное: сол-



дат заговорил по-немецки, затребовал немецкий мундир и пошел воевать с французами. Сражался так же геройски, как и раньше, пока не посчитал пруссаков своими врагами и не перешел на сторону французов. Такое «обращение» патриотизма за время военных действий случилось у него несколько раз. В конце концов выяснилось, что у этого храбреца мать — француженка, а отец — пруссак. И именно этот факт лежал в основе его поведения!

Не правда ли, удивительное явление! Его объяснение «пришло» совсем недавно. Оказывается, в исключительно редких случаях из яичника женщины выбрасывается сразу две яйцеклетки, и каждая оплодотворяется «своим» сперматозоидом. Далее они начинают делиться и в небольшом проценте случаев могут слиться в один зародыш! Такой зародыш-химера развивается в своеобразный организм, в котором как бы заключены две особи! При этом возможна ситуация, когда одно полушарие мозга будет развиваться по материнскому типу, а другое — по отцовскому. Что, по-видимому, и случилось с нашим солдатиком (рис. 7.1).

Очень похожее явление наблюдали у так называемых гинандроморфных животных. Под гинандроморфизмом понимают половую аномалию, при которой одна часть организма является женской, а другая — мужской. Половое поведение гинандроморфных химер включает все возможные случаи — ухаживание за самцами, ухаживание за самками, а также ухаживание и за самцами и за самками.

В норме самки осы активно реагируют на гусениц огневки *Ephestia kuhniella*, вытягивая брюшко вперед и книзу, так что жало и антенны направлены вперед. Затем оса медленно подползает к гусенице и вонзает в нее жало, не выбирая для этого какого-либо определенного места. В момент укола антенны движутся над поверхностью тела гусеницы. Когда брюшко выпрямляется, жало втягивается назад, а оса всасывает жидкости, выделяющиеся из совершенно неподвижной гусеницы после укола ее яйцекладом. Впоследствии оса откладывает яйцо в тело своей жертвы.

Самцы на гусениц не реагируют, даже избегают их. Как только появляются самки, они возбуждаются и сразу же пытаются



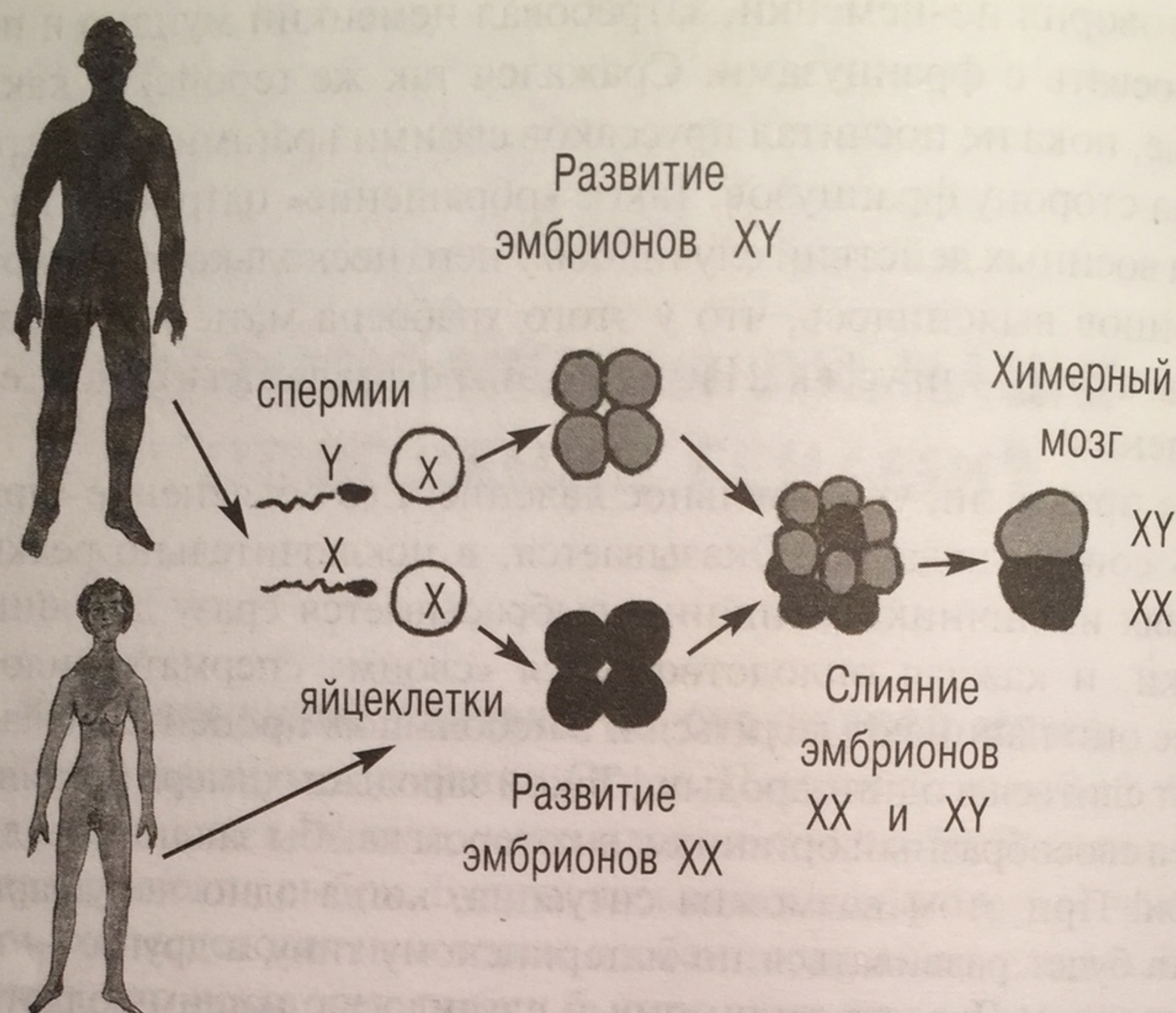


Рис. 7.1. Как получился химерный мозг у прусско-французского солдата. Два разнополовых эмбриона, развивавшихся в утробе матери, слились на самых ранних стадиях развития в один, химерный эмбрион, «мужские» клетки «пошли» на образование половых органов, поэтому «получился» мужчина, а мозг образовался как из «мужских», так и из «женских» клеток.

покрыть самок. Один и тот же самец способен успешно спариться несколько раз с одной или с несколькими самками.

Поведение гинандроморфов, у которых в мозгу перемешана мужская и женская ткань, извращено. Оно зависит от генетической конституции клеток мозга (мужская или женская) и не зависит от генетической конституции половых желез. Такие особи ухаживают за личинками и жалят самок.

Следовательно, характер поведения животного зависит от того, какие гены работают в нервных клетках его мозга. Отчетливо это было показано в опытах по пересадке (трансплантации) эмбриональной нервной ткани развивающегося мозга животного с одной формой поведения в развивающийся мозг животного с другим типом поведения.



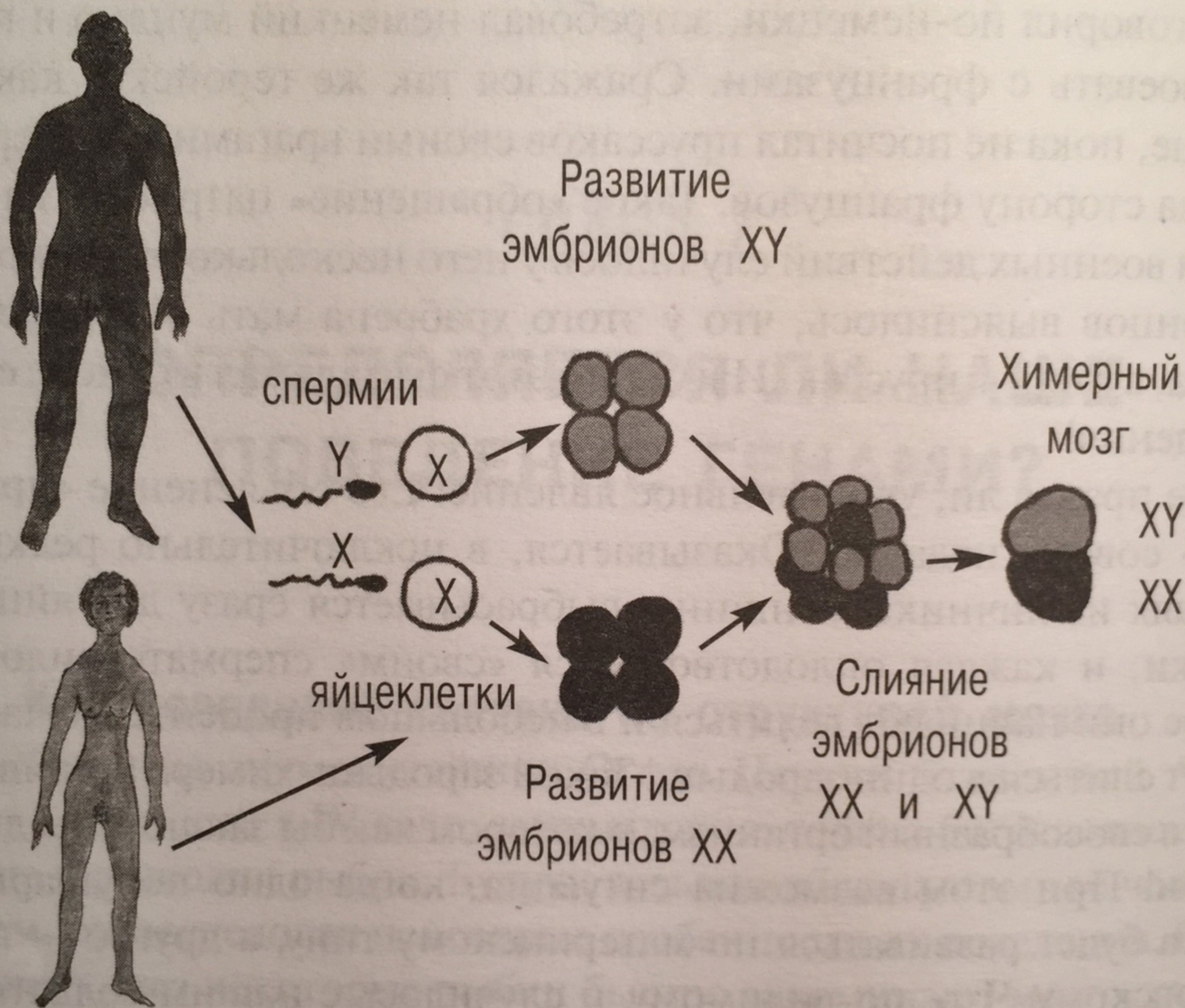


Рис. 7.1. Как получился химерный мозг у прусско-французского солдата. Два разнополовых эмбриона, развивавшихся в утробе матери, слились на самых ранних стадиях развития в один, химерный эмбрион, «мужские» клетки «пошли» на образование половых органов, поэтому «получился» мужчина, а мозг образовался как из «мужских», так и из «женских» клеток.

покрыть самок. Один и тот же самец способен успешно спариться несколько раз с одной или с несколькими самками.

Поведение гинандроморфов, у которых в мозгу перемешана



В России Мария Александрова и Лев Полежаев проводили трансплантации эмбриональной ткани мозга между эмбрионами травяной лягушки и шпорцевой лягушки, принадлежащих к разным родам. Поведение травяной лягушки с кусочком мозга шпорцевой лягушки было сходно с таковым донора. Например, эти экспериментальные животные оставались в воде, подобно шпорцевой лягушке, и не ловили мух, как это делают нормальные травяные лягушки, но поедали мотыля или другую пищу, заглатывая ее, как это делают шпорцевые лягушки. Гистологические исследования свидетельствовали, что трансплантат чужого мозга переживал, развивался и устанавливал контакты с мозгом хозяина. Таким образом, специфика поведения определяется спецификой генного состава нервных клеток, строящих головной мозг.

### **Что такое генетика поведения?**

Явления такого рода побуждают ученых исследовать генетические основы поведения. Серьезные исследования этих основ были начаты после того, как Т. Г. Морган (рис. 7.2) в 20-30-е годы сформулировал основные положения хромосомной теории наследственности, а понятие гена прочно вошло в биологическую науку.

Тогда же произошло и первое столкновение генетиков и физиологов, изучавших поведение животных. Русский физиолог И. П. Павлов (рис. 7.3) выступил на Международном физиологическом конгрессе и рассказал, будто его сотруднику

Рис. 7.2. Томас Гент Морган.

Великий американский ученый. Лауреат Нобелевской премии. Создатель хромосомной теории наследственности.

На основе этой теории развивалась и развивается современная генетика, в том числе и генетика поведения.

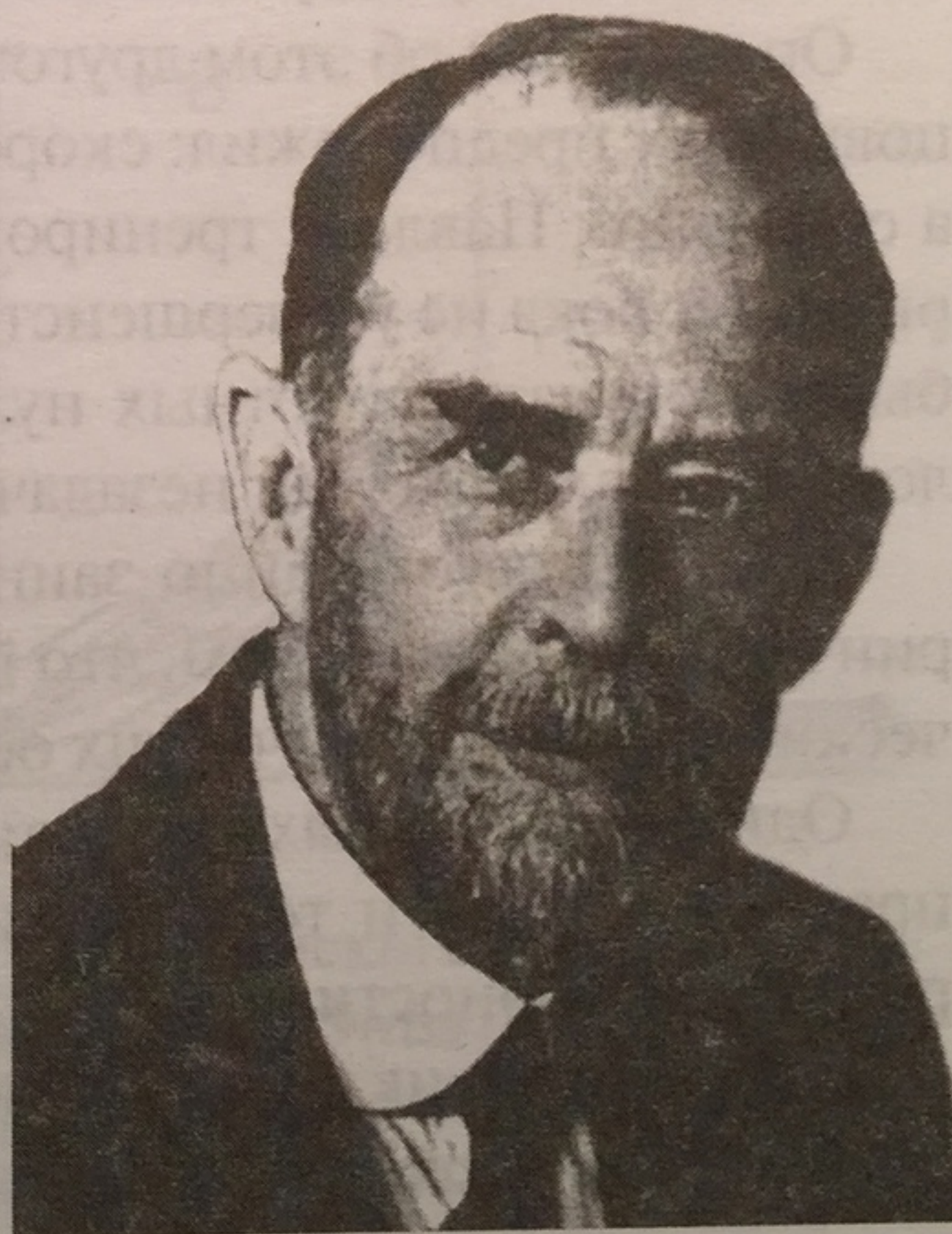
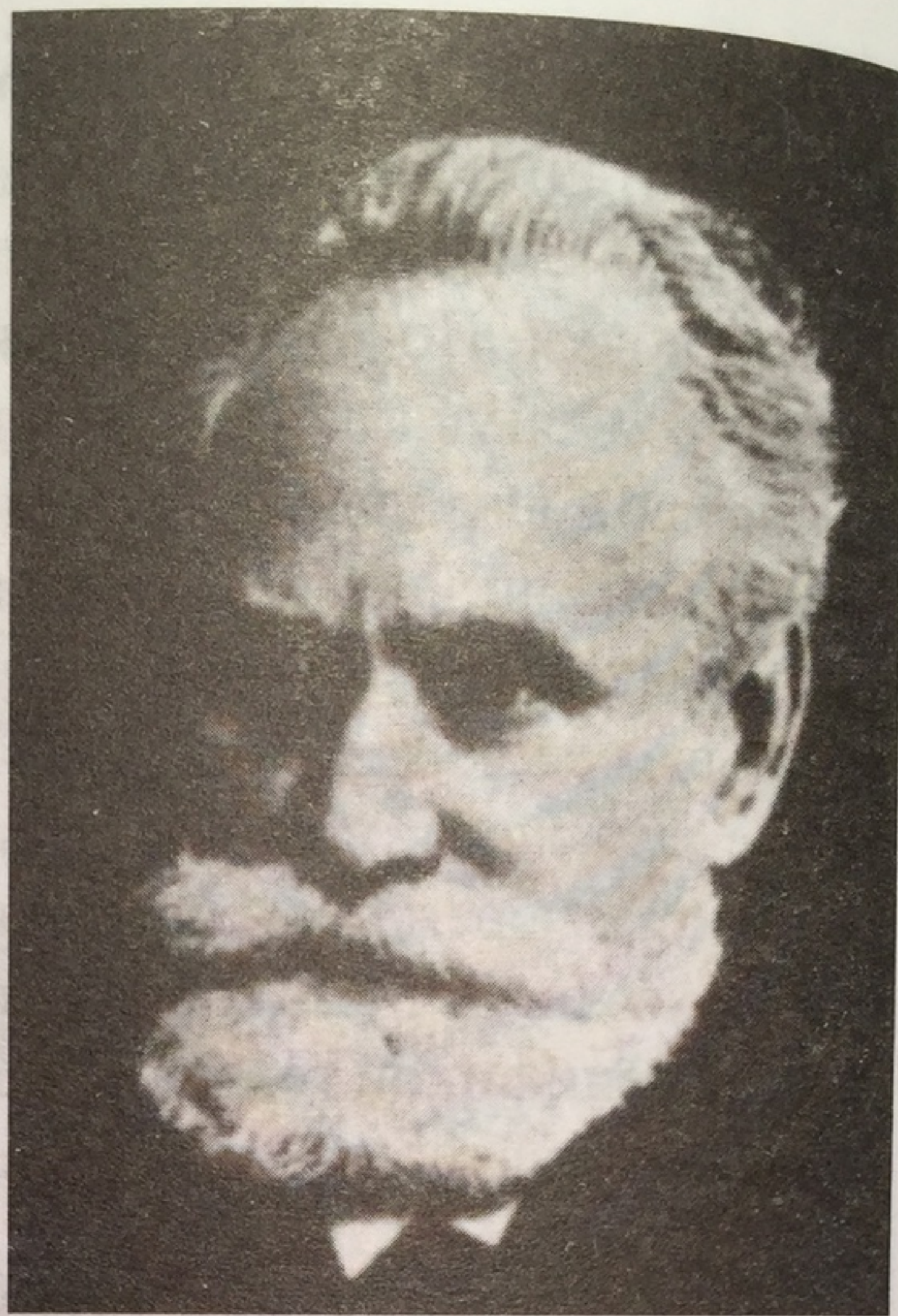




Рис. 7.3. Иван Петрович Павлов. Выдающийся российский физиолог. Лауреат Нобелевской премии. В одно время с английским физиологом Ч. Шеррингтоном открыл условные рефлексы. Не будучи сам генетиком, инициировал развитие генетики поведения в России. Созданная по его поручению в Колтушах соответствующая лаборатория активно работает по сей день.



удалось в экспериментах на мышах преобразовать условный рефлекс в безусловный.

У первого поколения мышей, с которыми он работал, условный рефлекс вырабатывался медленно, у их потомства быстрее, у следующего поколения еще быстрее и так далее, пока в конце концов условный рефлекс не превратится в безусловный. Доклад Павлова слушал Морган, и он, естественно, усомнился в достоверности представленных автором данных, поскольку они противоречили одному из основных положений генетики, доказавшей, что наследование приобретенных признаков невозможно.

Он сообщил об этом другому русскому ученому Н. К. Кольцову, и тот предположил: скорее всего не мыши учились лучше, а сотрудник Павлова тренировался по ходу проведения эксперимента, пока не усовершенствовался настолько, что мог очень быстро обучать животных нужному навыку. Так оно и оказалось, и Павлов уволил незадачливого ученого.

Кольцов не случайно заинтересовался работами лаборатории Павлова. Дело в том, что в его институте изучались генетические основы психических особенностей крыс.

Одним из главных результатов исследования было то, что в пределах одного и того же вида разные особи обнаруживают разные способности.

Отсюда возникла задача подвергнуть психические способности генетическому анализу, выделить среди крыс различные

наследственные  
путем отбора  
нию менделеев  
ское исследов  
1913 г. А. Дже  
злостности, п  
принял попу  
к обучению  
Несмотря на  
нию были ус  
этому призн  
В послед  
ются с разн  
признаку бы  
ляции лабор

Как из

Есть три

ПЕРВЫ

ких различ

или между

выраженн

от ударов

популяци

100

А

50

0

1 2

Рис. 7

генной по

и СВА (Г)

отдельно



наследственные типы психических способностей, очистить их путем отбора в течение ряда поколений и перейти к установлению менделевских законов наследования. Первое систематическое исследование в этом направлении было выполнено еще в 1913 г. А. Джерксом, который описал наследование комплекса злобности, пугливости и дикости у крыс, а в 1916 г. Бэгг предпринял попытку выяснить характер наследования способности к обучению в лабиринте у пяти линий мышей и их потомков. Несмотря на большую вариабельность по способности к обучению были установлены достоверные межлинейные различия по этому признаку.

В последующем оказалось, что и разные породы крыс обучаются с разной скоростью, было обнаружено разнообразие по признаку быстрого и медленного обучения в лабиринте в популяции лабораторных животных.

### Как изучать роль генов в поведении?

Есть три подхода к изучению роли генов в поведении.

**ПЕРВЫЙ** подход заключается в определении поведенческих различий между различными линиями того же самого вида или между тесно родственными видами. Так, были обнаружены выраженные индивидуальные различия в обучении уклонению от ударов электрическим током в гетерогенной (разнородной) популяции мышей (рис. 7.4).

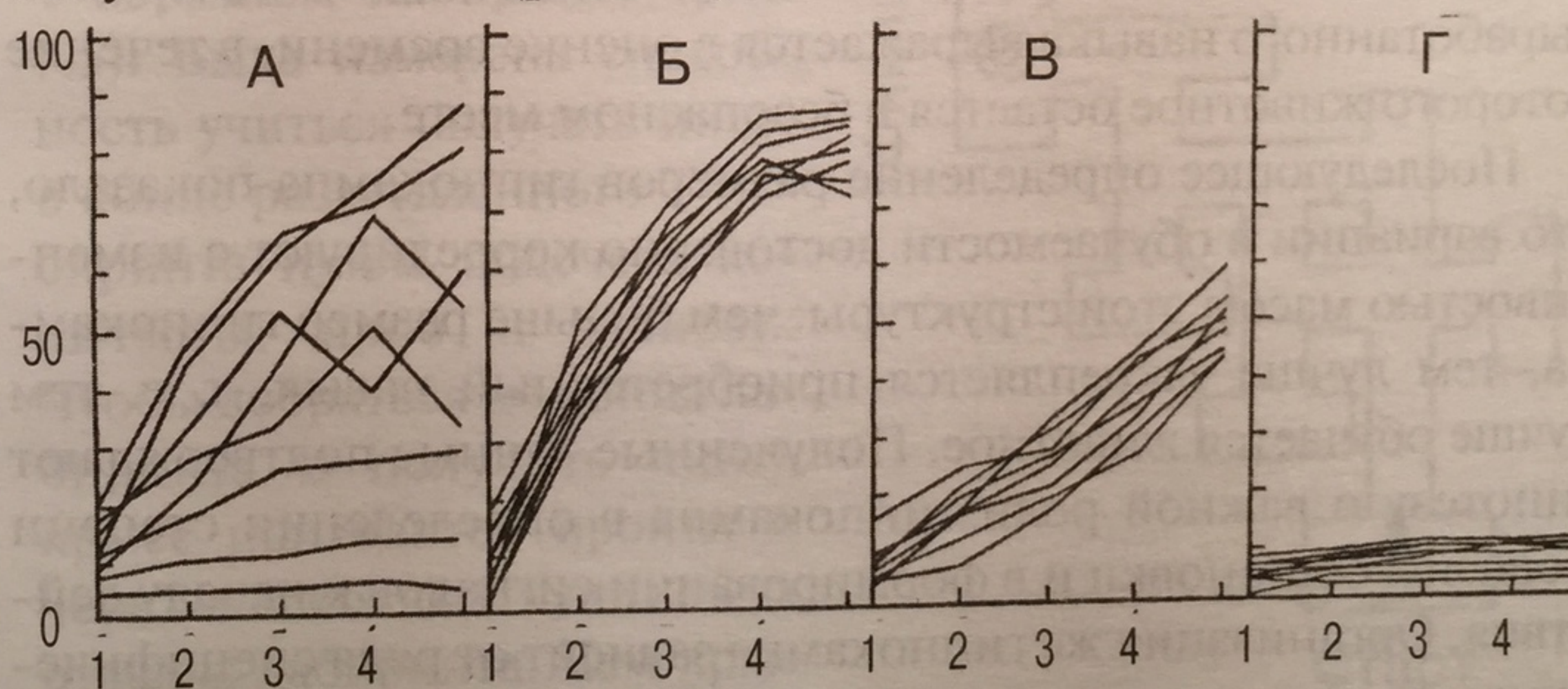


Рис. 7.4. Обучение уклонению от электрического удара в гетерогенной популяции мышей (А), а также в линиях Swiss (Б), DBA/2J (В) и CBA (Г) (Bovet et al.). Каждая кривая представляет собой уклонение отдельной мыши в течение 5 серий по 100 опытов каждая.



Сравнение индивидуальных кривых обучения показывает, что каждый индивидуум имеет свой определенный уровень выполнения задачи. В прошедших через близкородственное скрещивание линиях (породах) эти индивидуальные различия сглаживаются, но зато появляются значительные различия между линиями.

Генетически детерминированная изменчивость поведения отражает соответствующую изменчивость как морфологических, так и молекулярных признаков нервной системы. Интересны данные о межлинейных (межпородных) различиях в генетически детерминированном количестве нервных клеток в области головного мозга, называемой гиппокампом.

Так, мыши линии (породы) C58/J обладают наибольшим числом клеток в этой области, а мыши линии LG/J — наименьшим. Генетический анализ показал, что количество нервных клеток в этой области определяется несколькими генами. Вариации в размерах и количестве нервных элементов гиппокампа коррелируют с особенностями выработки у мышей реакции пассивного уклонения.

Она заключается в том, что животное, стремясь уклониться от удара электрическим током, отыскивает безопасное место (обычно — полочка на стенке экспериментальной камеры или специально смонтированная платформа). Повторные удары тока формируют реакцию уклонения. Тестирование прочности выработанного навыка выражается в оценке времени, в течение которого животное остается в безопасном месте.

Последующее определение размеров гиппокампа показало, что вариации в обучаемости достоверно коррелируют с изменчивостью массы этой структуры: чем больше размер гиппокампа, тем лучше закрепляется приобретенный навык, т. е. тем лучше обучается животное. Полученные данные подтверждают гипотезу о важной роли гиппокампа в определении степени новизны обстановки и в формировании сигналов к началу действия. Организация же гиппокампа зависит от ряда специфических генов, которые в ходе индивидуального развития «формируют» эту организацию.

Вариации в функционировании генов, контролирующих формирование нервных клеток определенного типа могут ле-



жать в основе развития некоторых неврологических заболеваний, существенно нарушающих поведенческие реакции.

Так, при болезни Паркинсона, которой часто страдают боксеры, например, прославленный Мохаммед Али или наш олимпийский чемпион Руфат Рискиев, а порою и политики — как бывший президент США Рональд Рейган, и которая проявляется в дрожании (треморе) конечностей и осложняет тем самым жизнь пациента, погибают нервные клетки так называемой nigrostriatalной системы.

Таким образом, наследственное проявление нарушений в двигательной сфере имеет место в данном случае тогда, когда число нервных клеток определенного типа делается ниже некоторой критической величины. Случается, конечно, и своеобразное «копирование» таких связанных с дефектами генов нарушений. Это происходит, например, в случае травм (в частности, тяжелые удары в боксе), затрагивающих те отделы мозга, от которых зависит болезнь Паркинсона.

**ВТОРОЙ** подход к анализу наследования поведенческих признаков — селекция, отбор животных с определенным видом поведения из гетерогенной (разнородной) популяции.

Первые эксперименты такого рода были предприняты Толменом в 1924 г. Он обнаружил среди белых крыс разнообразие по способности к обучению в Т-образном лабиринте (рис. 7.5). Была измерена способность учиться получать пищу в конце разветвленного Т-лабиринта путем подсчета количества проб и ошибок. Чтобы добраться до конца лабиринта и получить пищу, крысе приходится пройти и через несколько тупиковых отделов лабиринта. Чем крыса «умнее», тем быстрее она обучается пропускать тупиковые пути. Если скрещивать «умных» мышей с крыс.

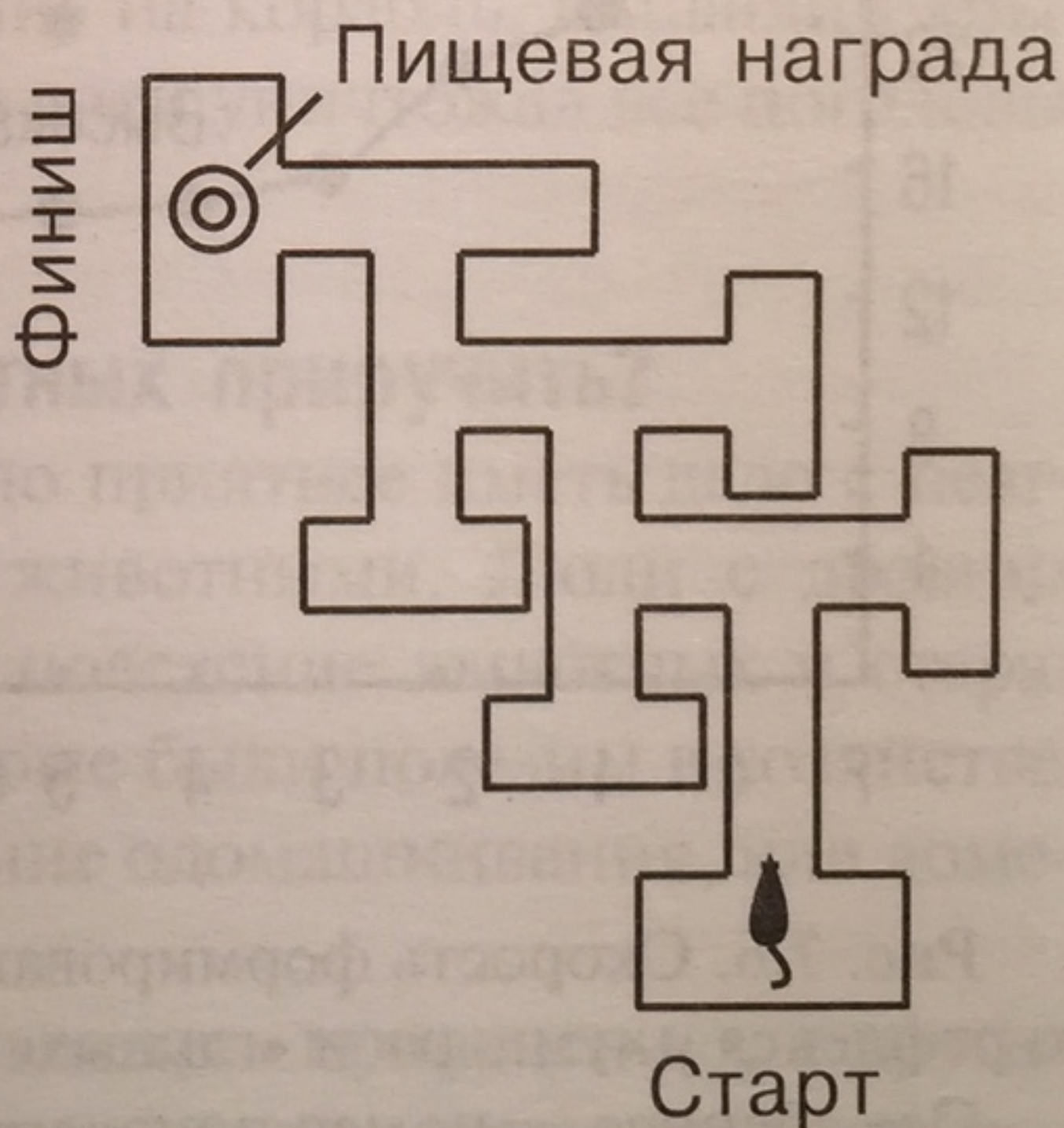


Рис. 7.5. Множественный Т-лабиринт, используемый для обучения



«умными», а «глупых» с «глупыми», то можно отобрать линии «умных» и «глупых» животных.

Российские генетики выявили разнообразие по скорости выработки пищедобывательного двигательного условного рефлекса среди лабораторных крыс. Крысы должны были в ответ на световой (вспышка лампочки) или звуковой (звонок) сигнал прыгнуть на определенную площадку в клетке, после чего они получали пищевое подкрепление.

Из исследованной группы крыс были выведены две линии, отличающиеся по скорости выработки условного двигательного пищедобывательного рефлекса. (рис.7.6)

Отбор на лучшую способность к обучению повлекла за собой увеличение веса мозга и особенно гиппокампа, о роли которого в процессе обучения уже говорилось.

(ТРЕТИЙ подход рассмотрен ниже на с. 166).

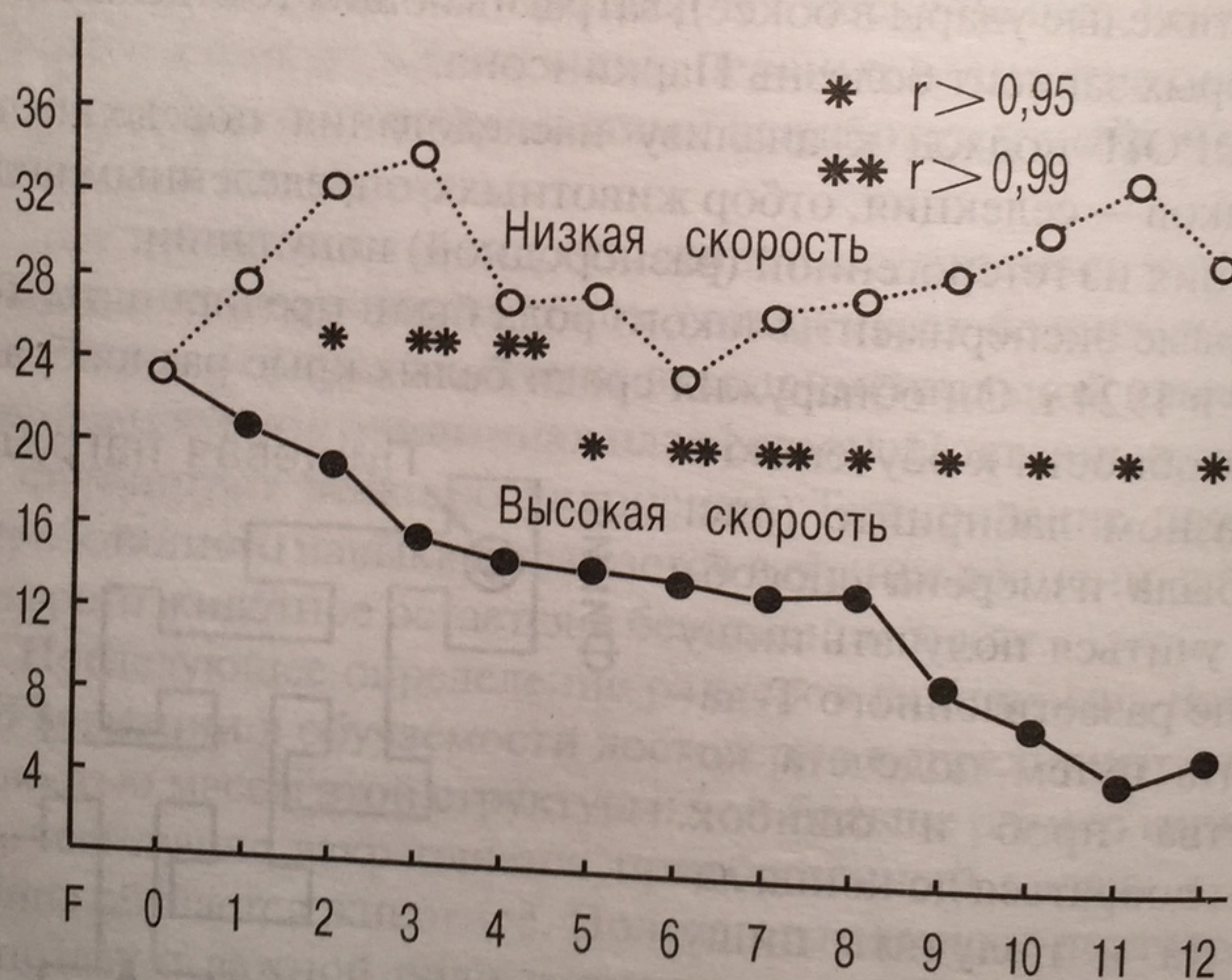


Рис. 7.6. Скорость формирования условного пищедобывательного рефлекса у «умных» и «глупых» крыс. По Корочкину и Шумской. Ось абсцисс — номер поколения.

Ось ординат — число опытов, за которые крыса обучается, осваивает навык.

\* — уровень достоверности отличий.



## Гены и агрессия

Другим генетически контролируемым и значимым поведенческим признаком является агрессивность, которая в опытах на животных оценивается количеством нападений и количеством драк и по которой также ведут отбор. С помощью отбора можно вывести линии особо агрессивные и, напротив, особо спокойные линии животных.

Следует при этом отметить, что агрессивность является доминирующим признаком. При скрещивании мышей высоко агрессивной линии с животными низко агрессивной линии было установлено наследование высокого уровня агрессивности у гибридов первого поколения...

Известно, что агрессивное поведение в популяции мышей играет существенную роль в установлении иерархической структуры. Показано, что у мышей агрессивной линии иерархические отношения формируются, в то время как у животных неагрессивной линии — нет.

Свойство агрессивности использовали в позапрошлом веке для борьбы с крысами на кораблях. Для этой цели устраивали драки между крысами со смертельным исходом, так что, в конце концов, выживала самая «страшная», самая злобная и агрессивная крыса, которую называли «королем».

Такого «короля» «забрасывали» на корабль, кишаций крысами, и он в течение нескольких дней уничтожал все поголовье вредителей!

## А можно ли диких животных приручить?

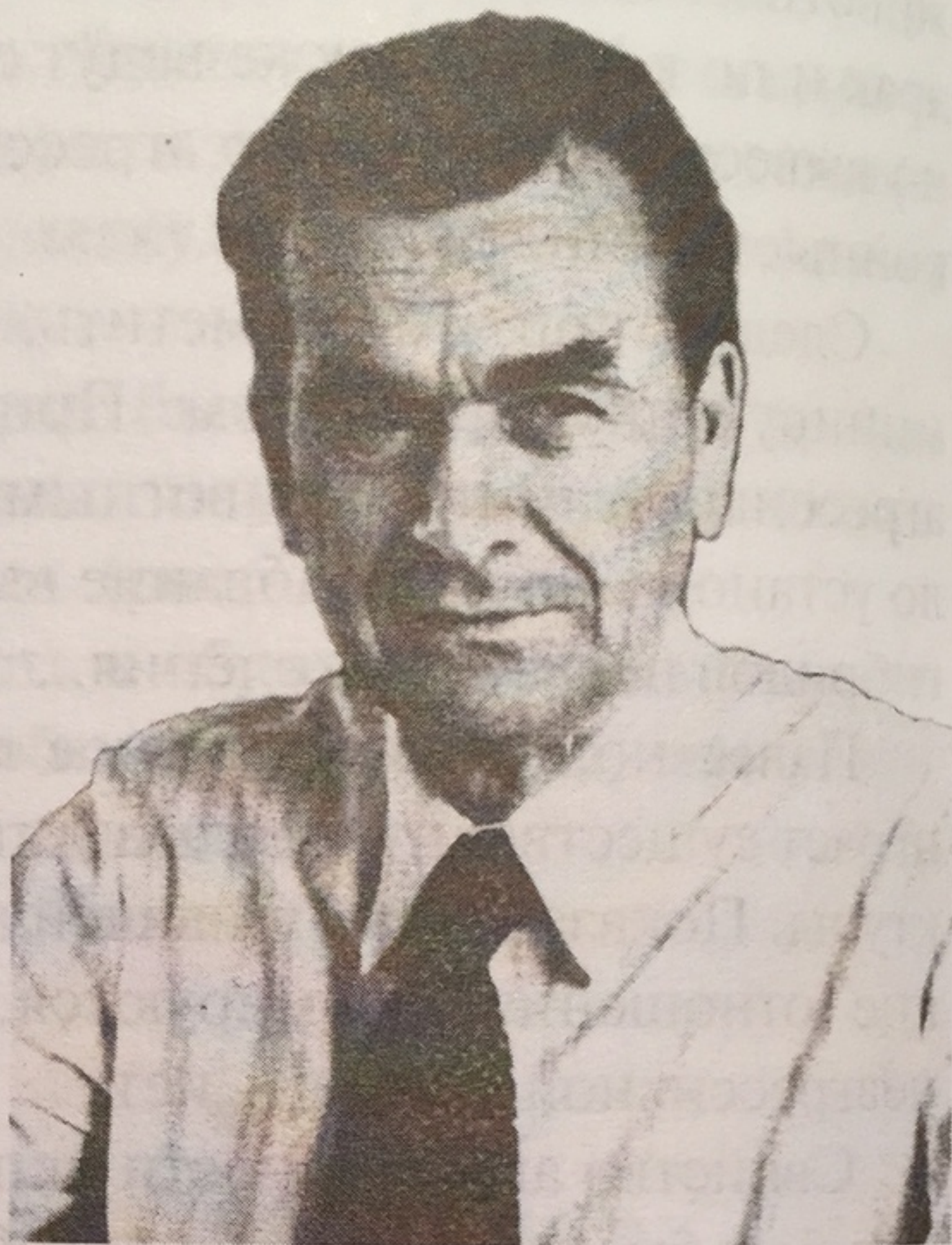
Естественно, человеку гораздо приятнее иметь дело с неагрессивными, «прирученными» животными. Люди с древних времен обращали внимание на поведение животных и старались приручить тех из них, которые были полезны в хозяйстве. Это приручение получило название одомашнивания, или доместикации.

То, что одни животные поддавались приручению, а других (например, львов, тигров, гиен и пр.) невозможно было приручить, свидетельствует о наследственной предрасположенности некоторых животных к служению человеку. Однако генетическая природа этих способностей долгое время не исследовалась,



по крайней мере до той поры, пока российскому генетику академику Дмитрию Беляеву (рис. 7.7) не довелось найти очень удобную для этой цели экспериментальную модель.

Рис. 7.7. Дмитрий Константинович Беляев. Академик, создатель сибирской школы генетиков. Один из инициаторов работ по генетике поведения в России. Автор пионерских работ по доместикации диких животных.



Беляев вместе со своей сотрудницей Людмилой Трут отбирал лисиц по признаку агрессивности и спокойного поведения. Оказалось, что среди дикой популяции лисиц наблюдается выраженное разнообразие по их реакции на появление человека: некоторые животные обнаруживают злобное поведение, а другие демонстрируют вполне дружественную реакцию. Так, в популяции лисиц одного из сибирских хозяйств было обнаружено 30% животных, проявляющих агрессию на человека различной степени выраженности, 20% — страх, большинство животных (40%) — злобно-трусливую реакцию, и, наконец, 10% не проявляли в присутствии человека оборонительной реакции (рис. 7.8).

Эти поведенческие реакции являются одним из компонентов сложной генетически детерминированной системы регуляции функции размножения. Животные без агрессивной реакции на человека, характеризующиеся спокойным поведением, обнаруживают более ранние сроки спаривания в сезоне размножения и более высокую плодовитость по сравнению с остальными.

Наследственный характер поведенческого разнообразия наряду с этими обстоятельствами послужил основой для начала эксперимента на доместикационные эффекты поведения. Агрессивных лисиц спаривали с агрессивными, а спокойных — со





Рис. 7.8. Д. К. Беляев с одомашненными им лисицами.

спокойными. И так из поколения в поколение. Опыты по доместикации лисиц продолжаются уже более 40 лет. За это время была выведена популяция доместицированных животных, причем степень одомашненности у разных представителей экспериментальной популяции значительно варьирует, и поведение отдельных животных приближается к поведению собаки.

Доместикация лисиц оказала глубокий эффект на многие системы организма, в частности, на воспроизводительную систему и на поведение, связанное с особенностями ее функционирования. Особенно характерным является тенденция к сдвигу начала сезона размножения на более ранние сроки (декабрь вместо января), а также попытки повторного спаривания в конце марта — начале апреля.

Факт повторного спаривания свидетельствует о том, что наследственная реорганизация дикого поведения лисиц в сторону домашнего вызывает эволюционную ломку сезонного характера размножения и возникновение способности к двойному спариванию у животных, которым в норме свойственно единственное (в течение года) спаривание.



Существенен также факт возникновения новых форм поведения у domesticiрованных лисиц. Некоторые особи обнаруживают поведение, которое напоминает собачий рефлекс охраны человека, при его появлении в загоне, где содержится группа животных с определенными, сложившимися в ней отношениями доминирования — подчинения, такие лисицы как бы охраняют человека, не подпуская к нему других животных.

Подобных явлений не наблюдается в популяции животных, не подвергнутых отбору. Отмечены также некоторые изменения голосовых реакций у domesticiруемых животных: иногда они рычат по-собачьи, а издаваемые ими звуки напоминают собачий лай.

В связи с тем, что на лисицах не так-то просто исследовать генетические и молекулярно-генетические механизмы domestикации, Д. К. Беляев с сотрудниками разработали еще одну модель domestикационного процесса. Они «доместичировали» крыс и подробно изучили, что происходит в мозгу таких domesticiрованных животных. Оказалось, что при domestикации происходят заметные сдвиги в соотношении нервных клеток разного типа

Отбор по поведению сопровождается существенными наследственными сдвигами в распределении различных гормонов и нервных клеток с разными передатчиками возбуждения от клетки к клетке (нейромедиаторы). Так, у domesticiрованных животных увеличивается концентрация серотонина — нейромедиатора «спокойствия», тормозящего агрессивность. Доместичированные животные становятся более чувствительными к стрессу и гормонам, его опосредующим. В связи с этим изменяется и активность половых желез. Характерно, что эти особенности функциональной перестройки системы стресса закладываются уже в достаточно ранний период индивидуального развития.

### **А могут ли животные рассуждать?**

В процессе общения с domesticiрованными животными было замечено, что порою их поведение очень напоминает разумное, как будто им присуща рассудочная деятельность и понимание окружающей ситуации. Об этом виде деятельности

животных еще  
человекообра  
принимать на  
тельного инд  
Основны  
ние задачи с  
вание тако  
признаком р  
ждал о спосо  
проб и ошиб  
нию какого-л  
Российск  
ный вид пов  
способность  
Он назвал эт  
ключается в  
либо непоср  
по которому  
мерном дви



животных еще в 30-е годы высказывался В. Келер, изучавший человекообразных обезьян и утверждавший, что они способны принимать настоящие решения, которые не требуют предварительного индивидуального опыта.

Основным критерием разумного поведения является решение задачи с учетом всей ситуации в целом. Поэтому возникновение такого рода решений является, согласно Келеру, признаком разумного поведения. Е. Рассел в те же годы рассуждал о способности животных действовать не только методом проб и ошибок, но и путем принятия решения к осуществлению какого-либо поведенческого акта до его выполнения.

Российский генетик Л. Крушинский обнаружил своеобразный вид поведения животных, позволивший исследовать их способность к рассудочной деятельности экспериментально. Он назвал этот вид поведения экстраполяционным. Суть его заключается в том, что животное реагирует не только на какой-либо непосредственный раздражитель, но и на то направление, по которому перемещается этот раздражитель при его закономерном движении (рис. 7.9).

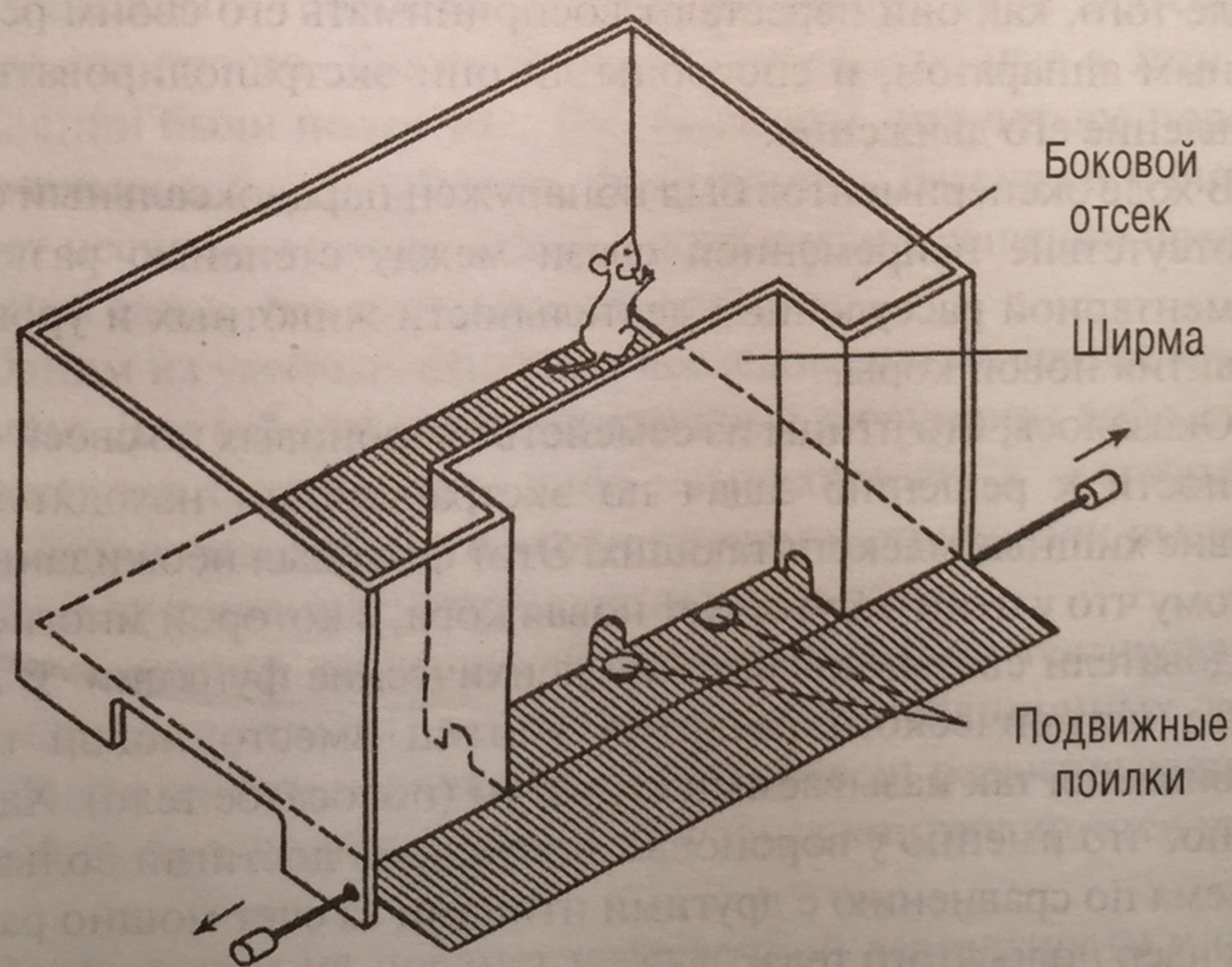


Рис. 7.9. Установка Крушинского для изучения экстраполяционного поведения животных.



Способность к экстраполяции, осуществляющейся на основе быстро образующихся ассоциаций между явлениями внешнего мира, является одним из важнейших критериев рассудочной деятельности.

Крушинский избрал для своих экспериментов различных животных — и млекопитающих, и птиц. В частности, удобными объектами оказались птицы и кролики. В качестве пищевого раздражителя использовали хлеб, мясо, яйца, пшено — в зависимости от вида используемых животных.

Опыты проводились в лаборатории, и во время опытов животные имели возможность свободно передвигаться по всему помещению. Схема опытов была следующей. Пищевой раздражитель двигался прямолинейно с постоянной скоростью. Первоначальный отрезок пути его движения проходит на виду у животного, которое при этом имеет возможность не только видеть, но и подкармливаться от пищевого раздражителя. Продвинувшись определенный отрезок пути на виду у животного, раздражитель скрывается за укрытие. В эксперименте выяснялось, продолжают ли животные поиск пищевого раздражителя после того, как они перестают воспринимать его своим рецепторным аппаратом, и способны ли они экстраполировать направление его движения.

В ходе экспериментов был обнаружен парадоксальный факт — отсутствие неременной связи между степенью развития элементарной рассудочной деятельности животных и уровнем развития новой коры.

Оказалось, что птицы из семейства вороновых по своей способности к решению задач по экстраполяции находятся на уровне хищных млекопитающих. Этот факт был неожиданным, потому что у птиц отсутствует новая кора, с которой многие исследователи связывают высшие психические функции. В процессе исторического развития у птиц вместо новой коры развивается так называемый стриатум (полосатое тело). Характерно, что именно у вороновых полушария достигли большого объема по сравнению с другими птицами за счет мощно развитых ядер полосатого тела.

Напротив, у млекопитающих степень развитости корковых структур имеет существенное значение для успешного осущест-



вления рассудочной деятельности, так же как и относительный размер мозга, количество и многообразие межнейронных контактов. Чем больше количество нервных клеток и чем сложнее система межнейронных контактов, тем выше уровень рассудочной деятельности.

У млекопитающих также удастся установить зависимость между степенью развития рассудочной деятельности и относительным размером мозга: приматы и дельфины обладают наиболее дифференцированным и большим мозгом среди млекопитающих.

Можно утверждать, что степень цефализации (уровня развития центральной нервной системы) в пределах каждого класса позвоночных животных представляет собой важнейший параметр, определяющий уровень развития рассудочной деятельности. Чем выше степень цефализации у того или другого вида животных, тем больше вероятность значительного развития их рассудочной деятельности.

### **Генетические основы рассудочной деятельности**

Исследовать генетические основы рассудочной деятельности не так просто. Тем не менее некоторые данные в этом направлении были получены. Так, оказалось, что четыре породы охотничьих собак (спаниели, фокстерьеры, басенджи и бигли) имеют несколько более высокие показатели в решении предъявляемых задач, чем шотландские овчарки.

Одним из удобных объектов исследования являются крысы и мыши. Для лабораторных линий крыс характерны либо слабо выраженная способность, либо неспособность к экстраполяции. Зато дикие крысы, пасюки продемонстрировали высокие показатели решения экстраполяционных задач.

Скращивание диких и лабораторных крыс и тестирование гибридного потомства на решение экстраполяционных задач позволили прийти к заключению, что уровень развития элементарной рассудочной деятельности у крыс контролируется генами.

Исследованы на предмет рассудочной деятельности и одомашненные серебристо-черные лисицы, отобранные Дмитрием Беляевым. Их поведение сравнивали с поведением диких



красных лисиц. На рис. 7.10 представлены результаты сравнения успеха в решении экстраполяционных задач серебристо-черными и красными лисицами.

Из рисунка следует, что во всех группах серебристо-черных лисиц количество правильных решений превалирует над ошибочными, однако ни одна из этих групп не достигает по успеху решения красных лисиц. В целом показано, что серебристо-черные и красные лисицы решают экстраполяционные задачи разных степеней усложнения.

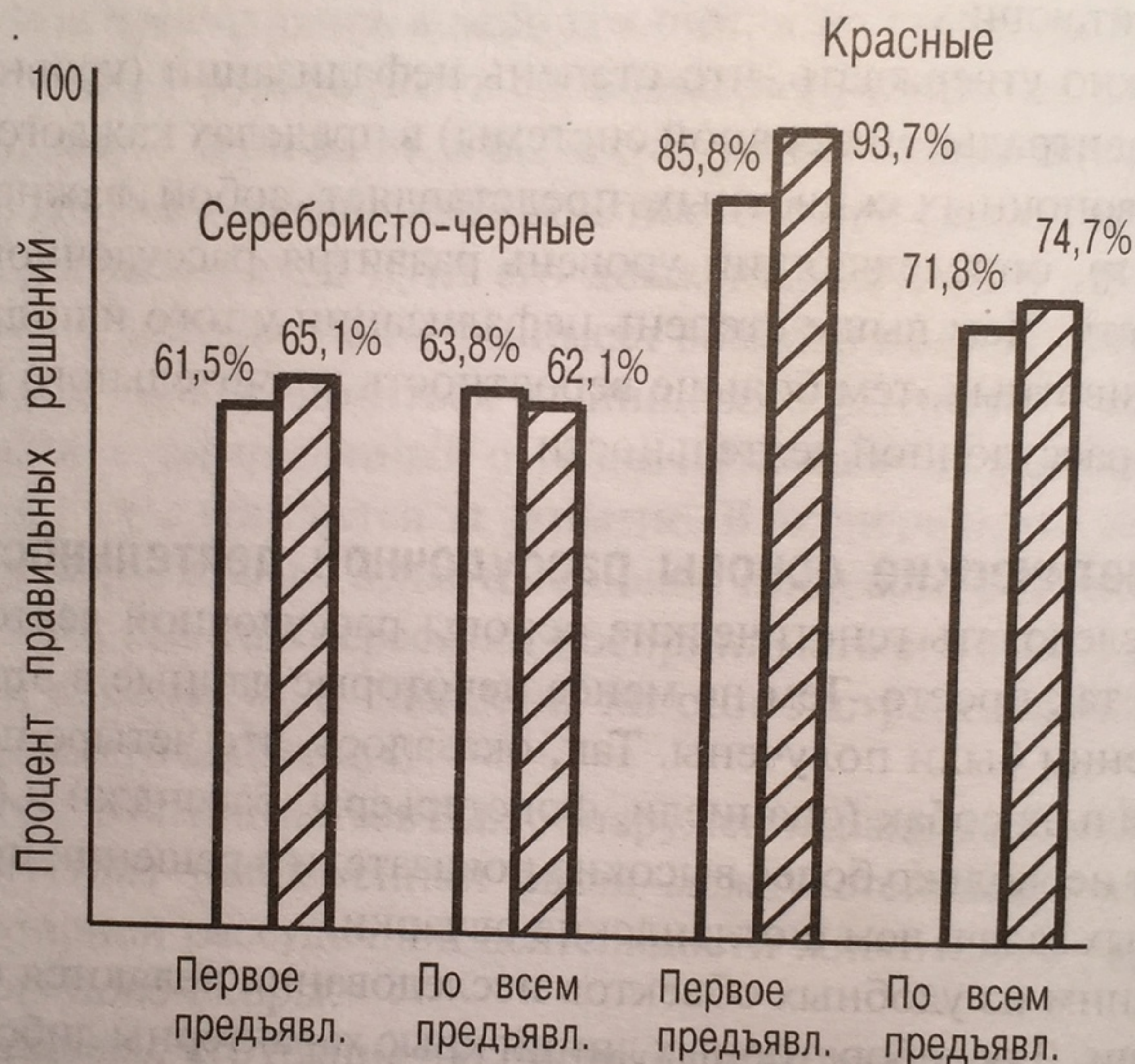


Рис. 7.10. Гистограмма успеха решения экстраполяционной задачи разными группами лисиц.

Белый — свободное содержание,

Заштрихованный — клеточное содержание. По Л. В. Крушинскому.

Выявлено значительное преимущество красных лисиц над всеми группами серебристо-черных лисиц. Различия проявились как в успехе решения экстраполяционной задачи, так и в выборе наиболее адекватной тактики нахождения приманки, исчезающей из поля зрения животного.



Вероятно, эти различия обусловлены генетическими механизмами, поскольку исследованные красные лисицы были добыты из нор щенятами и не имели возможности ознакомиться с многообразием среды обитания диких лисиц.

Предполагается существование системы из многих генов, обеспечивающей высокоразвитую рассудочную деятельность диких лисиц, которая у domesticированных животных постепенно распадается. В основе этого распада у одомашненных животных лежат постоянные мутации и отбор по интересующим нас признакам. Все это приводит к изменению поведения, свойственного лисицам в естественной среде обитания. Сходные изменения рассудочной деятельности наблюдались и у ручных крыс.

Таким образом, при доместикации, когда животные попадают в необычные условия обитания, происходит перестройка всей системы генов в каждой группе одомашниваемых животных. Физиологическим выражением этих событий и соответственно эволюции полигенных систем являются различия в поведении, функциональной активности эндокринных и нейромедиаторных систем, окраске шерсти и многих других признаках, по которым domesticированные животные отличаются от своих диких предков.

Согласно представлениям Беляева и Крушинского, дикие формы животных обладают сложной системой генов, которые обуславливают наиболее адекватные формы приспособления к среде обитания. У диких животных посредством повышения уровня их элементарной рассудочной деятельности возникают наиболее приспособленные к условиям существования формы поведения.

Поэтому естественно, что обратный процесс распада сбалансированных наборов генов в ходе доместикации животных приводит к понижению уровня рассудочной деятельности.

На рис. 7.11 представлена схема Крушинского, отражающая взаимоотношения основных компонентов, которые принимают участие в формировании поведенческого акта.

В процессе филогенеза происходит существенное перераспределение удельного веса инстинктов, обучаемости и рассудочной деятельности. Очевидно, что на ранних этапах





Рис. 7.11. Схема взаимоотношения основных элементарных компонентов поведения. По Крушинскому.

исторического развития ведущую роль в формировании поведения играют инстинкты. По мере усложнения организации нервной системы кроме инстинктов большую роль в адаптивном поведении начинают играть различные формы обучения. Дальнейшая дифференциация конечного мозга приводит к тому, что элементарная рассудочная деятельность начинает играть все большую и большую роль в поведении животных. Наконец, у человека рассудочная деятельность оказывается основным компонентом, определяющим его поведение.

ТРЕТИЙ подход, особенно активно применяемый в наши дни, связан с изучением влияния отдельных генов на поведение. Известно множество примеров такого рода у самых разных животных. Типичным случаем является процесс очистки пчелами сот от личинок, погибших от распространенной болезни — американской пчелиной гнильцы.

Обнаружены гигиенические и негигиенические пчелы. Первые распечатывают ячейки, в которых находятся зараженные болезнью личинки, и немедленно их оттуда выбрасывают. В противном случае трупы личинок с содержащимися в них спорами переносчика болезни способствуют постоянному распространению инфекции. Гигиеническое поведение пчел осуществляется в два этапа, каждый из которых контролирует-





Рис. 7.11. Схема взаимоотношения основных элементарных компонентов поведения. По Крушинскому.

исторического развития ведущую роль в формировании поведения играют инстинкты. По мере усложнения организации нервной системы кроме инстинктов большую роль в адаптивном поведении начинают играть различные формы обучения. Дальнейшая дифференциация конечного мозга приводит к тому, что элементарная рассудочная деятельность начинает играть все большую и большую роль в поведении животных. Наконец, у человека рассудочная деятельность оказывается основным компонентом, определяющим его поведение.



ся одним геном: а) распечатка сотовых ячеек (ген *u*), б) удаление содержимого ячеек (ген *r*). Следовательно, генотип пчел в гигиеническом улье может быть записан как *uurr*.

В последнее время получены удивительные данные. Оказалось, в частности, что даже такие качества, как способность правильно понять и прочесть слово, зависят каждое от одного гена, и эти гены были найдены и локализованы.

Есть, оказывается, и такие гены, которые помогли человеку стать человеком! Так, был идентифицирован ген FOXP2, который отвечает за речевые способности человека. Небольшие изменения в этом гене явились причиной того, что у человека развиваются структуры лица и челюстей, делающие речь возможной.

Роль этого гена была выявлена при исследовании британской семьи. В течение трех поколений у половины ее членов отмечались серьезные речевые нарушения. Оказалось, что у членов семьи с дефектами речи не было двух нормальных копий гена FOXP2. Один дефект привел к неподвижности губ, языка и рта, что искажает речь. У таких пациентов обнаруживаются также проблемы с пониманием структуры языка и грамматики.

Предполагается, что изменения этого гена распространились среди людей 120000–200000 лет тому назад. Именно в этот период и появились современные люди. У обезьян этот ген потерян.

### Молекулярно-генетические основы памяти

Вопрос о молекулярно-генетических основах памяти всерьез был поставлен лишь в 60-е годы выдающимся шведским цитологом Хольгером Хиденом. Им разработаны изящные и чрезвычайно тонкие методы, позволившие анализировать количество РНК и белка в отдельной изолированной клетке, а также определять качественный состав РНК с помощью электрофореза на шелковых нитях. В опытах по обучению крыс Хиден и его сотрудники обнаружили, что количество РНК в тех нейронах крыс, которые предположительно имеют отношение к данной форме обучения, увеличивается, а ее качественный состав (содержание разных нуклеотидов) изменяется.



Хиден пришел к выводу, что в ходе обучения активируются новые, ранее «молчавшие» гены, которые синтезируют новую матричную РНК (мРНК), являющуюся носителем памяти — молекулой памяти. Благодаря ее синтезу, т. е. функционированию в соответствующих нейронах неких новых участков ДНК, определенные поведенческие навыки запечатлеваются в мозгу животных. Важная роль в хранении следов памяти приписывалась так называемому белку S-100, количество которого также возрастало в ходе обучения.

Хиден установил, что параллельно увеличению содержания РНК в нейронах подопытных животных в той же пропорции снижается количество РНК в олигодендроцитах, окружающих эти нейроны, и сделал вывод о транспорте РНК из олигодендроцитов в нейроны в ходе обучения.

Затем последовало множество публикаций, в которых описывались опыты по влиянию торможения синтеза РНК и белков в мозгу с помощью антибиотиков на процессы обучения разных видов животных (крысы, мыши, птицы, рыбы) и демонстрировалось, что такое вмешательство препятствует овладению разными навыками, в частности, мешает нахождению правильного пути при обучении в лабиринте.

Результаты этих опытов как будто подтверждали гипотезу Хидена. Дальше — больше: группа американских исследователей (Ф. Бабич и др.) выделила РНК из мозга обученных крыс и инъецировала ее в мозг необученных животных. Авторы сообщили, что подопытные животные обучались быстрее контрольных. Наконец, стали кормить необученных плоских червей планарий обученными и, регистрируя скорость обучения, обнаружили ее возрастание у подопытных планарий.

Американский медик Камерон написал статью, в которой утверждал, что кормление пациентов с потерей памяти препаратами РНК способствует частичному ее восстановлению. Гипотеза, которой не откажешь в красоте, тем не менее не подтвердилась.

Методика определения качественного состава РНК, разработанная Х. Хиденом и в свое время наделавшая много шума, оказалась слишком грубой и не отражала реальной ситуации, наблюдавшейся в клетке.



Когда появилась более точная методика, оказалось, что качественных изменений РНК в нейронах при обучении не происходит, могут иметь место лишь изменения количественного соотношения разных фракций мРНК, уже предсуществовавших в клетке. Взаимодействие глии и нервных клеток в ядре Дейтерса, которое исследовал Хиден, проанализировали с помощью электронной микроскопии.

Оказалось, что олигодендроциты, транспорт РНК из которых в нейроны постулировал Хиден, в этом ядре не имеют контактов с нейронами и, следовательно, не могут служить источником дополнительной РНК для них.

Шведский биолог Эдстрем вместе с А. Гремпи обнаружили, что торможение синтеза РНК актиномицином в чувствительном нейроне рака никак не сказывается на функции этой клетки. Опыты российского молекулярного биолога Евгения Белявского на моллюсках показали, что при обучении улиток не происходит включения новых генов, но возрастает активность уже функционирующих зон ДНК, что можно наблюдать не только при обучении, но и при обычных физиологических нагрузках.

Иными словами, наряду с гипотезой о существовании специфических молекул памяти, получила молекулярно-биологическую поддержку и старая гипотеза Рамон-и-Кахала, сводившая процесс запоминания к образованию новых функционально замкнутых нейронных контуров, в которых циркулирует импульс возбуждения.

При этом активное функционирование входящих в этот контур нервных клеток требует более интенсивного синтеза белка и соответственно мРНК, за счет чего и регистрируется повышение содержания этих веществ при обучении, которое в данном случае является для каждого нейрона обычной функциональной нагрузкой. Специфичность же процесса обучения реализуется не на молекулярном и даже не на клеточном уровне, а на уровне тканевом — нейронных ансамблей, осуществляющих приобретенный навык.

Что же касается влияния антибиотиков на процессы обучения, то оказалось, что даже в малых дозах (меньших, чем те, что использовали в экспериментах по обучению), они способны



вызывать патологические изменения в нервных клетках и даже их гибель.

Существенное значение имеет и то обстоятельство, что все используемые в такого рода экспериментах антибиотики нарушают проницаемость кровеносных сосудов, вызывая отечные явления, что, естественно, неблагоприятно сказывается на морфологии и функционировании нервной ткани. Более того, американским нейрохимиком Флекснером и др. было найдено, что антибиотики могут блокировать процессы передачи импульсов от нейрона к нейрону, т. е. вызывать физиологические нарушения в функционировании мозга независимо от того, каково состояние работы генетического аппарата нервных клеток.

Таким образом, введение антибиотиков в мозг препятствует обучению потому, что выводит из строя целые функциональные ансамбли нервных клеток в зоне введения препарата. Регистрация скорости обучения в опытах по введению РНК обученных животных в мозг необученным оказалась дефектной. В письме крупнейших американских нейробиологов, опубликованном в журнале «Science» (1966, т. 153, с. 658—659) эти данные были опровергнуты.

Эксперименты по проверке опытов с внутримозговыми инъекциями РНК проводились в большом объеме в Институте цитологии и генетики в Новосибирске, результаты во всех случаях были отрицательными. Что касается кормления планарий, то оказалось, что в теле обученных животных образуются стимуляторы, ускоряющие синаптическую передачу импульсов от нейрона к нейрону, именно это обстоятельство и обусловило поразительный эффект в экспериментах с каннибализмом.

Неудачей окончились и попытки приписать функции молекул памяти белкам и выделить белки, ответственные за специфичность того или иного приобретенного навыка.

Наиболее известны работы в этом направлении американского нейробиолога Дж. Унгара, внимание которого привлек тот факт, что грызуны при возможности выбрать между темным и освещенным отделениями клетки предпочитают темноту. Унгар помещал крыс в ящик с выходом на освещенный манеж, в одном из углов которого находилось темное отделение. При попытке зайти в темное отделение крысы получали удар электри-



ческим током, так что в конце концов у них пропадала охота прятаться в темноте.

Если экстракт из мозга таких животных впрыснуть мышам, то они по утверждению Унгара отказывались заходить в темное отделение в отличие от контрольных мышей, которым вводили экстракт из мозга необученных крыс. Действующее начало было выделено из экстракта и оказалось пептидом, состоявшим из 15 аминокислот и получившим название «скотофобин» (от греч. скотофобия — боязнь темноты).

Однако опыты Унгара не удалось воспроизвести, и они, точно так же, как и опыты Бабица и др., были подвергнуты серьезной критике за методические дефекты. Собственно, у физиологов сразу после появления публикации Унгара возникли серьезные сомнения в интерпретации результатов его опытов. И действительно, как ничтожные количества введенного пептида могли направляться к нужным нейронам и проникать именно в них, чтобы закодировать новую информацию?

И если бы на самом деле существовали «пептиды памяти» и концентрация каждого из них была такой же, как концентрация скотофобина, то для кодирования воспоминаний на протяжении человеческой жизни их содержание в мозгу достигало бы сотни килограммов, что намного больше среднего веса нашего тела.

Можно думать, что в конечном итоге справедливой окажется гипотеза, выдвинутая Рамон-и-Кахалом и развитая Хеббом: процессы обучения реализуются на уровне нейронных ансамблей. Гены контролируют не особенности поведения, не способности к обучению и запоминанию, а особенности организации мозга, составляющих его модулей и нейронных ансамблей.

И уже через особенности этой организации наследуется специфика поведения как животных, так и человека. Гены, следовательно, детерминируют поведенческие признаки через управление развитием нервной системы в онтогенезе. Когда сложившаяся на основе генетической программы нервная система начинает функционировать, активация каких-либо генов для обеспечения специфичности этой функции не требуется.

Можно сравнить эту ситуацию с реакцией свертывания крови. Все компоненты этой реакции возникают в результате



функционирования генов, их кодирующих. Однако после того, как вы порезали палец, активация этих генов для свертывания крови не нужна.

## **Социальные аспекты генетики поведения.**

### **Евгеника**

Последовательное развитие биологической науки характеризуется обретением ею все большего и большего социального и даже в какой-то степени идеологического статуса, так что в XX веке пути ее развития совершенно неожиданно пересеклись с некоторыми мировоззренческими проблемами. Это стало особенно заметным после появления генетики, когда отчетливо обозначились ее точки соприкосновения с философией и религией.

Ничего удивительного в этом нет, ибо генетика вторглась в пределы таких религиозно-философских и идеологических сфер как мораль, агрессивность и склонности к антисоциальным противоправным действиям, умственные способности, обучаемость, интеллектуальная тупость и прочие социально значимые качества.

Иными словами, те принципы и закономерности, которые были первоначально открыты при изучении растений и животных, оказались приложимыми и к человеку. При этом предпринимались попытки рассматривать человека, его формирование не только с социальных, но и с биологических, в частности, с генетических позиций. Еще Чезаре Ломброзо приводил родословные гениальных людей, полагая, что они свидетельствуют о роли наследственности в формировании этих качеств. Позднее, в 20—30-е годы развернулись серьезные, социально-значимые дискуссии, обусловленные формулированием основных положений евгеники.

Что же это такое? Термин «евгеника» предложил английский натуралист Френсис Гальтон в 1883 г. Он понимал под ним учение о «хорошем роде» или «хорошем рождении» и усматривал пути улучшения людей в поощрении и ограничении определенных браков. У нас в стране идеи Гальтона развивал выдающийся биолог Н. К. Кольцов, основавший «Русский Евгенический журнал».



В последующем понятие «евгеника» было извращено и дискредитировано идеологами фашизма, пытавшимися использовать ее для обоснования теории избранности и превосходства одних рас и народов над другими и практических мер по уничтожению социально негодных масс людей.

Российский генетик М. Е. Лобашев считал, что в действительности задачи евгеники были совсем другие. Это — поиск путей ограждения человека от отягощения наследственными болезнями, поиск методов оптимальной реализации генотипа в выборе профессии, повышение биологического образования самого человека и решение других проблем, связанных с оздоровлением человеческого общества.

Постепенно все эти мероприятия входят в жизнь в разных странах и сообществах.

Конечно, в человеческом обществе недопустим насильственный подбор брачных пар (наподобие того, как поступил Н. С. Хрущев с космонавтами Николаевым и Терешковой), и человек сам, на основе своих знаний, должен прийти к выводу о необходимости учета наследственных факторов. И чем полнее будут его знания в области анатомии, физиологии и генетики, тем более обдуманными и гармоничными будут его требования в свободном выборе партнера.

Таким образом, отношение к евгенике неоднозначно, и среди генетиков существуют значительные разногласия в этом плане, что, собственно, свойственно многим этическим аспектам биологических проблем. Поэтому в наши дни многие достижения биологов (в особенности генетиков) подвергаются этической «экспертизе», поскольку они порою вторгаются в область социологии и морали.

Есть несколько аспектов генетики поведения, имеющих выход в социальную и политическую сферы. Связано это с тем, что почти каждое крупное научное достижение может быть обращено как во благо, так и во зло. Вспомним энергию атома, которая может быть употреблена в мирных целях, а может послужить созданию оружия невиданной разрушительной силы, открытие мира микробов, давшее в руки врачей оружие для борьбы с заразными болезнями, но с другой стороны, позволившее придумать бактериологическое оружие с целью вызвать



эти самые заразные болезни и погубить миллионы человеческих жизней.

Вот и некоторых генетиков коснулся недобрый соблазн — а не попытаться ли использовать эту науку, чтобы улучшить человеческую породу. Выводят же полезные породы животных. Может можно так же и человека...

Всерьез задумывались об этом нацистские руководители и преданные им представители биологии в Германии в 30-е годы, усиленно разрабатывавшие расовую теорию. Проблемы нравственности их не волновали, — цель оправдывает средства. Однако подобные идеи, которым несправедливо присвоили название «евгеника», были чужды мировому генетическому сообществу, воспитанному в гуманистическом и демократическом духе.

В действительности как основоположник евгеники Фрэнсис Гальтон, так и такие видные генетики как Н. К. Кольцов, Г. Меллер, Ю. А. Филипченко отводили этому разделу генетики совсем другое место и роль — применение генетических знаний для охраны здоровья человека.

В большевистской России власти, не разобравшись в сути дела, ударились в другую крайность — фактически запретили изучать генетику человека, а заодно и медицинскую генетику, полагая, что все это производное расизма.

А ведь именно в нашей стране эти направления генетики, столь нужные для сохранения здоровья человека, получили свое рождение благодаря усилиям таких выдающихся ученых как С. Н. Давиденков, С. Г. Левит, И. И. Агол и др. Но воплотить их мечты в жизнь в полной мере не удалось, поскольку партия заботилась о науке. И забота эта заключалась прежде всего в приведении научной картины мира в соответствие с идеологией диалектического материализма.

Эта же забота существенно задержала развитие в нашей стране такого важного раздела генетики как генетика поведения. Марксистско-ленинское мировоззрение принуждало считать человека плодом чистого воспитания, с помощью которого можно лепить любую «продукцию» из исходного, абсолютно одинакового, ничем не различающегося человеческого «материала» (именно так трактовалось понятие «равенство»).



И коммунистические брадобреи стригли всех под одну гребенку, стремясь если не физически, так духовно вывести ту самую новую человеческую породу, которая получила потом звонкое название «Homo soveticus». А между тем еще Плиний старший в его «Естественной истории» отмечал: «...люди устроены так, что среди многих тысяч не существует двоих, которых нельзя было бы отличить друг от друга».

Генетика же в полном согласии с христианским мировоззрением (вот она «поповщина»!) утверждала, что каждая личность уникальна и неповторима. И что еще страшнее — что многие не только физические, но и психические качества определены генетически и лишь частично поддаются влияниям среды и внешней коррекции.

И какие бы строгие научные фактические данные ни подтверждали эту точку зрения, она отвергалась в силу псевдокритерия истины, который сложился в философии диалектического материализма и заключался в том, что всякая научная теория оценивалась не с точки зрения ее соответствия фактам, а, во-первых, с точки зрения соответствия господствующим философским догмам и, во-вторых, с точки зрения соответствия атеистическому мировоззрению — не оставляет ли она место для Бога!

Второй пункт был принят не только в советской России, ему симпатизировали (и продолжают симпатизировать) многие западные ученые. Потому-то один из величайших философов современности Пол Фейерабенд и позволил себе такую вольность, как сравнение науки с мифом, а ученых со жрецами: научная концепция нередко возводится наподобие мифа не из фактов, а из предвзятых идей, основанных на исходной мировоззренческой системе, а ученые наподобие жрецов охраняют сложившиеся догмы от инакомыслящих.

А между тем развитие генетики поведения совершенно необходимо, поскольку она позволяет понять механизмы патологических отклонений (в том числе и преступности) в поведении человека, выявить способности к тем или иным видам творческой деятельности.

Наверное многие помнят, сколь жестоко поступали в нашей стране с гомосексуалистами, объявляя их врагами коммунисти-



ческой морали, продуктами разложения общества, инспирированного агентами мирового империализма. Но вот оказалось, что случаи гомосексуализма обнаруживаются у представителей самых разных видов животных, даже у насекомых. Более того, исследования дрозофилы доказали, что этот признак наследуется, нашли и локализовали определяющий его ген, который затем выделили и изучили его тонкое строение.

Недавно в лаборатории известного нейрогенетика Дэна Хамера в Институте Национального здоровья в Бетезде нашли и локализовали этот ген и у человека. Бесспорно, это открытие генетиков социально и юридически значимо.

В дальнейшем оказалось, что у особей с генетически детерминированным гомосексуализмом определенные отделы мозга построены по женскому типу, а потому их нетрадиционная сексуальная ориентация находит еще и физиологическое объяснение. Это с очевидностью заставит по-новому взглянуть на некоторые формы поведения, которые расценивали как извращение, вызванное порочным воспитанием или как болезнь. В связи с этим придется также пересмотреть и некоторые общепринятые нормы морального кодекса.

Вполне естественно внимание общественного мнения и к вопросу о том, может ли передаваться по наследству способность к обучению. В лабораторных условиях можно с помощью генетических методов вывести линии «умных» и «глупых» мышей и крыс, быстро или медленно, хорошо или плохо осваивающих тот или иной навык. Неоспоримо доказана наследственная обусловленность этих различий, а в некоторых случаях найдены морфологические или молекулярные их «причины».

Следует, впрочем, отметить, что вовсе необязательно, что животное, «умное» в освоении одного какого-либо навыка, окажется столь же проворным при использовании для обучения других тестов. Иными словами, при других обстоятельствах оно может оказаться и «глупым».

Речь, следовательно, идет о наследственной обусловленности предрасположенности к успешному овладению каким-то конкретным навыком, а не о генетически predetermined гениальности или тупости вообще.



А как быть с человеком? Некоторые генетики (Н. П. Дубинин), психологи (М. Леонтьев) и юристы (А. Карпец) полагают, что человек настолько отличен от животных, что установленные у последних генетические способы контроля высшей нервной деятельности к нему неприменимы.

Так что человека в генетическом плане делят как бы на две части — первая, общая с животными, связанная с разными, так сказать, телесными признаками (рост, цвет глаз, волос и пр.), и вторая, отличная от животных и не подчиненная законам генетики, но целиком и полностью складывающаяся под влиянием общественной среды. Мне думается, что никаких оснований для такого подразделения нет, и законы генетики, присущие всему органическому миру, распространяются и на разные стороны жизни человека, включая и его высшую нервную деятельность.

В связи с этим много спорили о целесообразности использования так называемого IQ — коэффициента интеллектуальности. Для его определения проводят специальные тесты, ценность некоторых из них весьма сомнительна, о чем неоднократно писал американский генетик Рик Левонтин. Он считает, что хотя показаны расовые различия в успешности выполнения тестов IQ, они, во-первых, не являются пригодными для измерения интеллектуальных способностей, а во-вторых, пока что нет серьезных свидетельств в пользу наследственной обусловленности IQ.

Можно согласиться с Левонтином в том смысле, что тест на IQ сам по себе недостаточен для определения социальной ценности и значимости испытуемого, однако полагаю, что все же он является полезным и желательным, поскольку в сочетании с другими тестами может оказать существенную помощь в определении призвания, в выборе специальности, коррекции образа жизни.

Определенные генетически детерминированные передающиеся по наследству признаки присущи закоренелым преступникам-рецидивистам — глубоко посаженные маленькие глазки, низкий лоб, отвисшая нижняя челюсть. Еще одна особенность — недоразвитость болевой чувствительности, так что концентрация болевых нервных окончаний (рецепторов) на единицу



площади тела и, соответственно, болевая чувствительность у них резко снижены по сравнению с нормальными людьми.

Не следует поэтому удивляться, что для них не составляет труда выполнить некоторые действия, недоступные обычному человеку и странные для него, как-то — зашить себе рот нитками или прибить себя гвоздями к стулу, чтобы не выходить на работу, а то и отрубить себе руку, чтобы выбрали главарем банды. Им просто не больно! Те же обстоятельства объясняют и особую жестокость при убийстве, когда преступник наносит ножом или другим орудием множественные раны своей жертве: его раздражают и приводят в исступление крики жертвы, он не понимает, чем они вызваны, ведь если его резать ножом, — ему не будет больно.

Являются ли эти особенности генетически детерминированными? А как же еще? Невозможно представить, каким образом общественная среда может повлиять на развитие болевых рецепторов. Кроме того есть данные, что отмеченные свойственные преступникам признаки могут коррелировать с присутствием в их геноме лишней половой так называемой игрек-хромосомы, что сопровождается также повышенной агрессивностью и злобностью индивида.

В то же время преступник, если он не страдает психическим заболеванием (шизофрения, эпилепсия, дебилность), отчетливо сознает, что его действия носят противоправный характер и он, естественно, должен нести ответственность за свои поступки и надежно изолирован от общества.

Разговоры о перевоспитании закоренелых уголовников, модные во времена Н. С. Хрущева, усиленно возрождаемые в наше время некоторыми с позволения сказать «гуманистами», лишены оснований и ничего кроме огромного вреда обществу принести не могут. Гуманное отношение к убийцам оборачивается пренебрежением к интересам общества, ибо когда наши «гуманисты» милуют тысячами такого рода нелюдей и в конечном итоге способствуют их освобождению, они, оказавшись через сколько-то лет на свободе, лишат жизни многих и многих честных людей.

Еще одно существенное в социальном отношении проявление психической деятельности человека — это агрессивность,



уровень которой связан с организацией определенных отделов головного мозга, генетически контролируемой в ходе развития организма.

Эта проблема была проанализирована лауреатом Нобелевской премии Конрадом Лоренцом в его книге «Агрессия». Он привел очень интересные данные социально-психологических исследований, проведенных на индейцах прерий племени юта. Оказалось, что они тяжело страдают от избытка агрессивных побуждений, которые они лишены возможности реализовать в условиях индейской резервации в Северной Америке.

Дело в том, что индейцы прерий в течение нескольких столетий вели дикую жизнь, складывавшуюся из войн и грабежей. Очевидно, не мог не происходить отбор, усиливавший их агрессивность. Значительные изменения их наследственного «фонда» были достигнуты в относительно короткий промежуток времени. Этому не следует удивляться, поскольку при жестком отборе породы домашних животных меняются так же быстро. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что те индейцы-юта, которые выросли при другом воспитании, страдают так же, как и их старшие соплеменники. Кроме того, патологические проявления агрессивности встречаются только у индейцев прерий, племена которых были подвержены процессу отбора.

Вынужденное постоянное подавление агрессивности достаточно часто вызывает у индейцев-юта неврозы, многие из них чувствуют себя больными. Как же избавиться от всего этого? К. Лоренц полагает, что единственный «целительный» путь заключается в сублимировании агрессивных склонностей в иной вид деятельности, дабы дать «выход» накопленной энергии, так сказать, «выпустить пар». Прежде всего это — спорт!

Переориентировать агрессию — значит обезвредить ее. И соперничество в спорте открывает как раз тот клапан для накопившейся агрессии в ее более грубых, более индивидуальных и эгоистических проявлениях, который позволяет ей проявиться и израсходоваться в более специализированной и коллективной форме, приносящей обществу пользу, а не вред.

Спортивное соперничество между нациями также благотворно, поскольку оно уменьшает опасность войн, создавая ли-



чное знакомство и дружбу между людьми разных наций и партий, а также объединяет людей тем, что они воодушевляются одним и тем же идеалом.

Занятия спортом, таким образом, дают возможность противостоять агрессии и являются одним из инструментов, позволяющих обществу влиять на «направленность» проявления генетически детерминированных свойств человеческой личности. И если дружба между индивидами «враждебных» наций пагубна для национальной вражды, — необходимо делать все для того, чтобы содействовать такой индивидуальной дружбе.

Еще два дела, объединяющие людей, которые были прежде разобщены и могли проявлять агрессивные намерения по отношению друг к другу — это, по мнению К. Лоренца — наука и искусство. Музыка и изобразительное искусство не знают языковых барьеров и для выполнения своего высокого назначения должны оставаться аполитичными. Наука же изначально лишена партийной принадлежности и, хотя не является общедоступной, способна связывать мостами общего воодушевления пусть ограниченную массу личностей — зато очень прочно!

Интересно, что, по мнению Лоренца, процесс подобного сублимирования успешно осуществляется в том случае, когда в него равно вовлечены рациональная, эмоциональная и интуитивная стороны человеческой психики в их единстве и взаимодействии.

Итак, общество, несомненно, влияет на индивида. И очень сильно. Оно, однако, как бы «высвечивает направленность» в деятельности индивида, а его способности решать те или иные задачи, добиваться успехов в науке, искусстве, спорте или политике, с той или иной степенью полноты развернуть себя как личность — в значительной степени определяются генетически.

Американские генетики провели интересные эксперименты на мышах. Они делили только что появившееся на свет потомство этих животных со сходным генотипом (набором генов) на две группы, одна из них «воспитывалась» в условиях «обогащенной среды» (просторная клетка, множество различных «игровых» элементов — лестниц, коробочек и т. д.), другая — в обедненной среде (тесная клетка, отсутствие каких-либо посторонних предметов).



Оказалось, что у животных первой группы способности к обучению были выше, и даже толщина коры головного мозга превосходила таковую второй группы. Конечно, эти различия по наследству не передавались, поскольку согласно генетическим законам, приобретенные признаки не наследуются, так что потомство первой и второй группы грызунов не будет отличаться друг от друга по тем или иным неврологическим признакам.

Подобным же способом общество, в зависимости от того, как оно устроено, может подавлять генетически детерминированные качества высшей нервной деятельности или способствовать их развитию, т. е. так или иначе сдвигать норму реакции в ту или иную сторону. От этого зависит его (общества) процветание. В то же время следует отметить, что вторжение генетики в жизнь общества ощутимо и значимо, ее достижения так или иначе находят отражение в социальной, политической и идеологической сферах, что было продемонстрировано совсем недавно в хорошо всем известной истории с царскими останками.

Когда были обнаружены следы этого одного из самых диких большевистских злодеяний и возникли сомнения в подлинности останков, обратились именно к генетикам. В конечном счете за ними было решающее слово в возникшей дискуссии, носившей в основном политический характер, прикрытый всякого рода соображениями якобы высшего порядка.

Генетики ответили на поставленный перед ними вопрос однозначно и положительно. Опыты, проведенные российским генетиком Павлом Ивановым совместно с западными коллегами, а затем другим российским генетиком Евгением Рогаевым, позволяют утверждать, что это действительно останки царской семьи. Не всем власть предержащим это понравилось, и в печати началась постыдная и кощунственная дискуссия, участники которой о науке-то фактически позабыли.

Вызывает удивление позиция православной церкви: наука-де мол может ошибаться, а церковь нет — заявляют ее представители, руководствуясь опять-таки чисто политическими соображениями, и ради них готовые погрузиться в болото обскурантизма.



## ЛИТЕРАТУРА

*Жимулев И. Ф.* Общая и молекулярная генетика.

Новосибирск. НГУ. 2002.

*Зорина З. А., Полетаева И. И., Резникова Ж. И.* Основы  
этологии и генетики поведения. М. МГУ. 1999.

*Корочкин Л. И., Михайлов. А. Т.* Введение в нейрогенетику.  
М. Наука. 2000.

*Лобашев М. Е.* Генетика. Л. ЛГУ. 1967.

*Ломброзо Ч.* Гениальность и помешательство.  
М. Весы. 1996.

*Резникова Ж.И.* Интеллект и язык. М. Наука. 2000.

*Эфроимсон В. П.* Генетика этики и эстетики.  
СПб. Талисман. 1996.

*Акифьев А. П.* Генетика и судьбы.  
М. Центрполиграф. 2001.

*Корочкин Л. И.* В лабиринтах генетики.

— Новый Мир. 1999. № 4. с. 110-122.

*Олескин А. В.* Биополитика. М. МГУ.



## ГЛАВА 8

# ЧТО ЗАПИСАНО В НАШЕМ ГЕНОФОНДЕ

### Этногеномика — новый этап в изучении эволюции человека

Последние годы на рубеже двух столетий ознаменованы стремительным прогрессом в области молекулярной генетики человека. Это связано, прежде всего, с работами по расшифровке генома человека, проведенными в рамках международных и национальных программ «Геном человека».

Результатом этих работ стало не только получение громадной по объему информации о строении ДНК человека, но и разработка новых эффективных технологий анализа ДНК, создание и хранение информационных баз данных, способов обработки больших массивов информации и т. д.

На основе этих исследований возникло новое научное направление, получившее название геномика, которое революционизировало всю современную биологию.

Геномика позволила выявить многие особенности организации генома, провести сравнение геномов различных организмов, обнаружить новые гены и генетические элементы, расшифровать мутации при значительном числе наследственных болезней, в том числе и такие типы мутаций, которые не были известны ранее.

Разработка столь многочисленных проблем привела к тому, что уже в рамках самой геномики стали развиваться специализированные разделы: функциональная геномика, сравнительная геномика, медицинская геномика, компьютерная геномика и, наконец, наиболее захватывающий раздел — этническая геномика (этногеномика).



Основной задачей этногеномики является изучение геномного разнообразия в генофонде отдельных популяций, этносов, этнотерриториальных общностей. Здесь следует подчеркнуть очень важную мысль: благодаря этнической геномике молекулярная генетика стала оказывать влияние не только на родственные разделы биологии и медицины, к чему мы уже давно привыкли, но и на такие отдаленные гуманитарные дисциплины как, например, история. И хотя такое проникновение молекулярной генетики в человеческую историю еще носит зачаточный характер, часто основываясь на предположениях и аналогиях, но время взаимодействия уже наступило.

В процессе расшифровки генома человека, когда уже прояснились основные принципы его устройства, стала ясна важность вариабельности генома, которая обеспечивает наблюдаемое огромное генетическое многообразие человечества. Изучение и анализ этого многообразия дает ключ ко многим проблемам, как теоретическим, так и прикладным. Хотелось бы особенно подчеркнуть большой вклад молекулярно-генетических подходов в выяснении вопросов генетической истории человечества, включая происхождение, эволюцию, пути миграции, оценку родства и взаимодействия различных человеческих популяций.

Самым интригующим и потрясающим воображение является тот факт, что изучение ДНК ныне живущих людей дает возможность получить сведения об очень отдаленных исторических событиях, вплоть до момента происхождения нашего вида и даже заглянуть в более древние времена. Оказалось, что в нашей ДНК (т. е. в нашей плоти и крови, ее содержащей) как бы записаны многие исторические события человеческого рода. Чтобы попытаться прочесть эти сведения, необходимо провести анализ ДНК многих человеческих сообществ и оценить степень их генетической близости.

Хотя основные принципы организации генома являются общими для всех людей, существует множество «точек» в геноме, которые могут сильно различаться у разных индивидуумов. Именно по этим точкам мы можем отличать ДНК одного человека от другого, устанавливать степень родства, проводить идентификацию.



Оказалось, что в группах людей, общих по происхождению, имеется гораздо больше сходства в указанных точках ДНК, по сравнению с генетически более отдаленными группами. Такие различающиеся точки в геноме называются полиморфными, и именно они обеспечивают значительное многообразие человеческой ДНК, называемое генетическим полиморфизмом. Определяя сходство или различие ДНК тех или иных популяций, этносов, этнотерриториальных групп, можно определить особенности их этнической истории через определение путей миграции, процессов смешения этнических групп, приспособления к внешнесредовым факторам.

Огромное множество вариабельных участков ДНК, выявленное при расшифровке генома человека, является мощным инструментом для анализа генофонда, его основных характеристик, динамики, истории и географии. Такие вариабельные участки называются молекулярно-генетическими маркерами, они отличаются от всех прежних маркеров, применяемых в популяционно-генетических исследованиях, в первую очередь, по степени вариабельности. Это дает возможность получить новую информацию о генофонде народонаселения и заложить основы нового подхода к изучению основных тенденций микроэволюции и становления генофонда современного человека.

Одним из самых главных вопросов настоящего времени в области изучения биологии человека явилось обсуждение моделей происхождения современного человека. За последние годы у специалистов этого мультидисциплинарного направления наибольшую поддержку имели две теории.

Одна из них — это теория мультирегиональной эволюции. Она постулирует множественность очагов происхождения современного человека (рис. 8.1). Каждый очаг базируется на переходе более древнего человека *Homo erectus* в современного *Homo sapiens*. При этом предполагается, что в европейском очаге осуществлялся переход от *Homo erectus* к неандертальцу и затем к *Homo sapiens*. Сторонники этой теории, отстаивая возможность столь сходного изменения человека в различных регионах, считают, что постоянный генный поток (обмен генами) обеспечивал чрезвычайно быстрое распространение высокоадаптивных новаций (например, усложненный мозг). И этот



поток направлял все человеческие популяции на один и тот же эволюционный путь по направлению к современному человеку.

Вторая теория называется «Из Африки» (Out of Africa). Она считает, что 1 млн. лет назад на различных континентах человеческие популяции следовали различным эволюционным траекториям, достигнув наивысшего развития 100 тыс. лет назад.

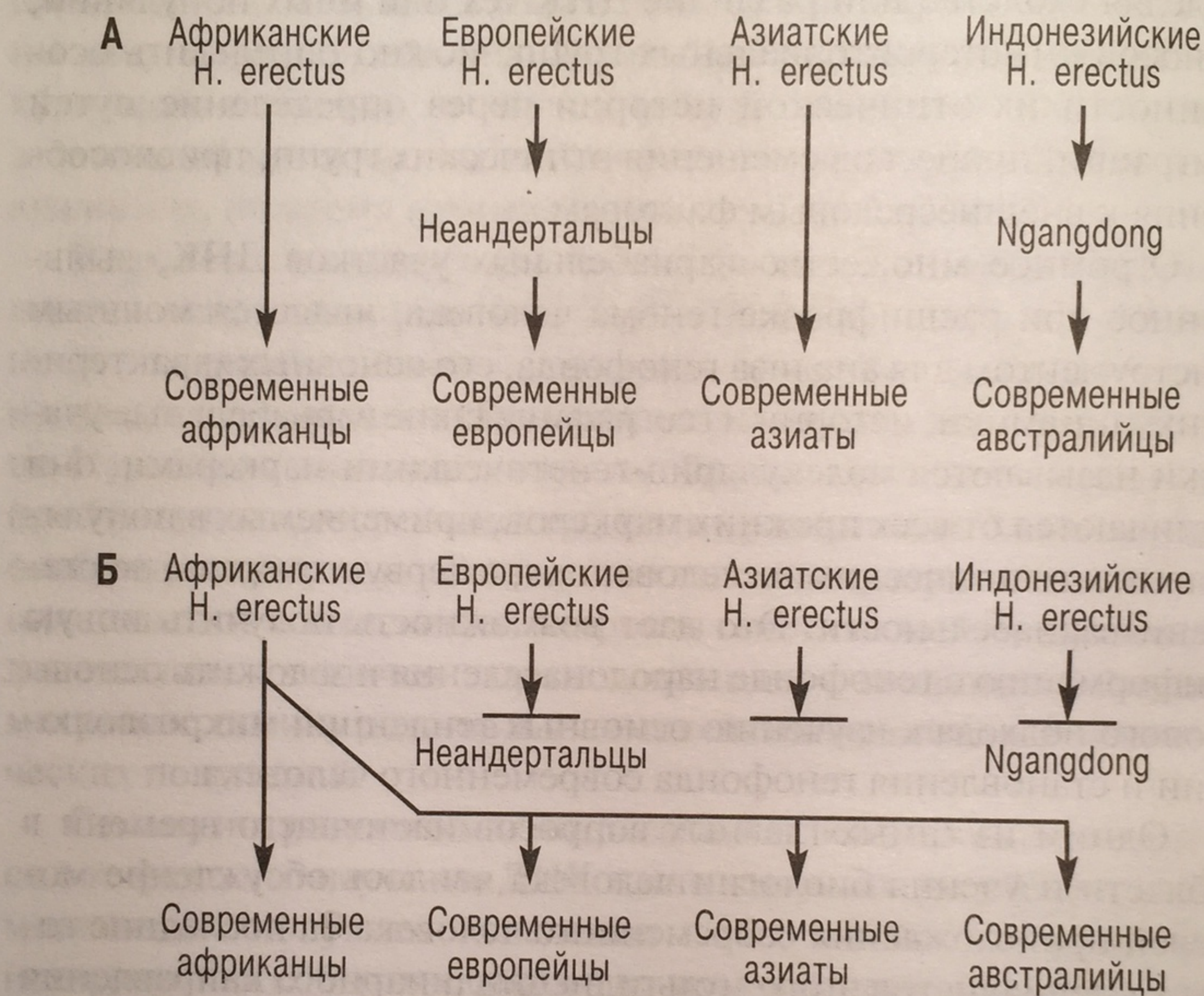


Рис. 8.1. Полицентрическая или мультирегиональная модель (А) и модель быстрого вытеснения (Б) происхождения современного человека (по L.L.Cavalli-Sforza et al. «The history and Geography of Human Genes», 1994).

При этом в Восточной Азии развитие получила популяция людей, являющихся результатом эволюции *H. erectus*. В Европе — популяция на основе неандертальцев. А в Африке возникла популяция современных или почти современных людей, которые около 60 тыс. лет назад распространились по другим континентам, заместив неандертальцев и восточных азиатов без генного обмена и скрещивания.



В менее экстремальных формах этой теории допускается некоторый генный обмен между распространившимися современными людьми и архаичными местными популяциями.

Хотя спор между сторонниками обеих теорий не исчерпан, однако последние данные, и в особенности молекулярно-генетические, поддерживают теорию «Из Африки».

### **Основные подходы ДНК-анализа в популяционных исследованиях**

Далее необходимо несколько слов сказать о молекулярно-генетических подходах, которые активно используются в популяционной генетике и которые обеспечили, по сути, информационный взрыв в данной области.

Популяционные генетики обычно используют в работе различного рода полиморфные (вариабельные) признаки. В качестве таких признаков в распоряжении исследователей в течение длительного времени имелись полиморфные белки, которые использовались как генетические маркеры в популяционных исследованиях.

Сейчас эти маркеры стали называть классическими, чтобы отличить их от появившихся в последнее время маркеров ДНК. С помощью классических маркеров получено довольно много интересных сведений о популяциях различных регионов мира. Но подлинный переворот в этой области произошел при появлении нового инструмента в виде огромного числа полиморфных маркеров ДНК разного типа и значимости.

Преимущества изучения генетического разнообразия на уровне ДНК, по сравнению с белковым уровнем, колоссальны. Информационное содержание ДНК значительно выше белкового, особенно если сравнивать с той группой белков, которая доступна для массового анализа. Кроме того, техника исследования маркеров ДНК сводится к ограниченному числу методов, что позволяет автоматизировать процесс.

Важно отметить, что все маркеры ДНК с точки зрения популяционных исследований можно разделить на три группы: маркеры митохондриальной ДНК, маркеры Y-хромосомы и маркеры других хромосом. Популяционный полиморфизм каждой группы определяется факторами микроэволюции (мигра-



ция, селекция, генетический дрейф, мутации). Однако характер их вариабельности по-разному отражает действие и результат этих процессов.

Дело в том, что в клетках человека, как и любого высшего организма, содержится два типа генома. Один, по-настоящему «человеческий», находится в клеточном ядре и распределен по хромосомам — по 22 парам так называемых аутосом и по половым хромосомам — XX у женщин и XY у мужчин. В каждой паре хромосом одна происходит от одного родителя, вторая — от другого.

Другой геном, совсем небольшой, относится к цитоплазматическим тельцам (органеллам), называемым митохондриями (их считают энергетическими станциями клеток). Каждая митохондрия имеет свой геном. Число митохондрий в клетке весьма велико, причем геном у них, как правило, одинаков. Вариабельность митохондриальной ДНК используется в популяционных исследованиях сравнительно давно из-за относительной простоты выделения ДНК. Основной особенностью этой вариабельности является материнский тип наследования.

Y-хромосомный полиморфизм является как бы зеркальным митохондриальному и имеет отцовское наследование. Оба типа вариабельности дополняют друг друга, давая отдельную информацию об отцовском и материнском вкладе в эволюцию популяций. Это явление дает новые, не существовавшие ранее, возможности в популяционных исследованиях — проследить и сопоставить историю женской и мужской части популяции и оценить их вклад в популяционный генофонд.

В отличие от них, ядерные маркеры ДНК, расположенные на других хромосомах, характеризуют сообщества людей в целом, не акцентируя внимание на особенности генетического вклада различных полов. Самой первой обнаруженной вариабельностью ДНК была вариабельность, связанная с точковыми заменами нуклеотидов, когда один нуклеотид в цепи ДНК меняется на другой. Этот тип давал так называемый диаллельный полиморфизм, т. е. наличие только двух вариантов (+) и (–) — есть замена, нет замены.

Позднее был обнаружен другой тип полиморфизма, связанный с так называемыми гипервариабельными участками генома.



Эти участки содержат короткие последовательности ДНК, многократно повторенные один за другим стык в стык, так называемые тандемные повторы. Оказалось, что число повторений этих последовательностей сильно различаются у разных людей. У одного человека в конкретной точке генома последовательность может быть повторена 4 раза, а у другого 20, 40 и более раз. Из-за столь большого индивидуального разнообразия информативность этих маркеров очень высока.

Среди гипервариабельных участков, представленных тандемными повторами, выделяют мини- и микросателлиты. Для минисателлитов характерны более длинные элементарные звенья — от 10 и более нуклеотидов. Длина элементарного звена у микросателлитов меньше 10 нуклеотидных пар (н. п). В основном исследователи имеют дело с микросателлитами с размером звена от 2 до 4-5 нп. Полиморфизм мини- и микросателлитных локусов (участков хромосомы) довольно высок, отсюда следует, что и их информативность также должна быть весьма значительной.

Второй важной характеристикой маркеров ДНК является возможность оценки с их помощью временных параметров появления новых вариантов. Для точковых замен известно, сколько замен на нуклеотид на поколение происходит в разных типах ДНК (имеются в виду как митохондриальные, так и разные варианты ядерных ДНК; мутации в митохондриях осуществляются быстрее). Что касается полиморфизма тандемных повторов, мини- и микросателлитов, то скорость мутации у них выше.

Каждый из перечисленных видов полиморфизма ДНК имеет некоторые особенности, позволяющие связать его с временной шкалой, т. е. оценить временные параметры появления новых вариантов. Полиморфизм, отражающий замены единичных нуклеотидов, основывается на событиях, происходящих достаточно редко, поэтому на основании полиморфизма данного типа можно судить о более отдаленных событиях популяционной истории.

Относительно мини- и микросателлитов полагают (а для некоторых из них показано), что они имеют более высокую скорость мутации и на основании этого они рекомендованы для анализа менее отдаленных этапов генетической истории.



## Данные об африканском происхождении человека современного типа

Первым полиморфизмом ДНК, широко использованным в популяционной генетике, явился полиморфизм митохондриальной ДНК. Дело в том, что в тот период еще не было метода полимеразной цепной реакции, а гены тестировали с помощью сложных и громоздких методов. Существенным было и то, что число копий митохондриальной ДНК (мтДНК) в клетке составляет от нескольких сотен до несколько тысяч. И, таким образом, этот материал мог быть более надежно тестирован, чем любая ядерная ДНК.

Необходимо напомнить коротко основные черты строения мтДНК. Это кольцевая двухцепочечная молекула, у человека ее размер составляет 16569 пар оснований. Основная часть полиморфизма мтДНК связана с небольшим районом в 1,2 kb, называемым контрольным районом. Здесь содержатся последовательности, контролирующие транскрипцию и репликацию. Этот район известен также как D-петля (displacement — перестройка). Он высокополиморфен и содержит два гипервариабельных региона, примерно по 400 bp. В обоих регионах содержится большое количество точковых замен.

Таким образом, эти участки анализируют в виде гаплотипов (сочетаний вариабельных участков), число вариантов которых в популяциях очень велико.

Напомним, что митохондрии наследуются по материнской линии, так как в оплодотворенное яйцо они попадают из яйцеклетки. Судьба небольшого числа единичных митохондрий сперматозоида, которые могут оказаться в оплодотворенной яйцеклетке, не известна — во всяком случае, они не проявляют себя в новом организме. Таким образом, анализ мтДНК дает информацию о генетической истории по женской линии человечества.

Изучение вариантов митохондриальных ДНК в различных популяциях мира показало, что все они могут быть выведены из одного единственного варианта. Эта работа, выполненная несколько лет назад, вызвала большой резонанс, в ней было дано представление о митохондриальной Еве, прародительнице всего человечества. Было показано, что все существующие на сего-



дня гаплотипы мтДНК могут быть сведены в одно генеалогическое древо, в основании которого находятся гаплотипы Африки. Эти африканские гаплотипы легко могут быть сведены к единому виртуальному предковому гаплотипу, который и считается гаплотипом Евы. Анализ этого генетического древа показывает, что гаплотип Евы возник около 150 тыс. лет назад.

После этих результатов усилия исследователей были направлены на то, чтобы проверить данные по мтДНК на других маркерах, главным образом ядерных. Основное внимание было уделено маркерам Y-хромосомы. Как известно, эта хромосома содержится в геноме только мужчин и передается по мужской линии от отца к сыну и таким образом отражает генеалогию мужской части человечества.

Y-хромосома обладает очень важной особенностью. Любые другие хромосомы содержатся в наших ядрах в удвоенном количестве, одна от одного родителя, другая — от другого. На определенных стадиях клеточного цикла эти парные хромосомы тесно взаимодействуют друг с другом, обмениваясь при этом гомологичными участками. Этот процесс называется рекомбинацией, в результате рекомбинации при обмене генетическим материалом осуществляется и обмен полиморфными маркерами.

Y-хромосома в этом смысле уникальна — она устроена таким образом, что в ней имеется два региона. Один, совсем небольшой, гомологичен X-хромосоме, он способен к взаимодействию с ней и рекомбинации. Второй, занимающий большую часть Y-хромосомы, действительно уникален. В нем содержатся гены, функционирующие в мужских половых железах, определяющие сперматогенез и признаки пола. Этот участок Y-хромосомы не имеет гомологии ни с X-хромосомой, ни с какой-либо другой.

Таким образом, он не способен к рекомбинации и передается в ряду поколений в неизменном виде, сохраняя один и тот же генетический материал и одно и то же сочетание полиморфных маркеров. Следовательно, эта структура является очень устойчивой во времени.

Однако понятно, что этот участок, как и любой другой в геноме, подвержен воздействию спонтанных мутаций. Но в данном случае только спонтанные мутации и могут вносить



какие-либо изменения в генетический материал Y-хромосомы, в том числе в строение полиморфных маркеров.

В нерекombинирующей области Y-хромосомы обнаружено множество полиморфных маркеров, образующих гаплотипы, т. е. сочетания вариабельных участков. Такие гаплотипы в нерекombинирующей области Y-хромосомы, обладающие большой устойчивостью во времени, используют в качестве инструментов для изучения давних генетических событий, в особенности миграций.

Уже получены первые сведения о том, что наиболее древние варианты Y-хромосомы найдены в ряде популяций Африки, в частности у койсанов. Таким образом получается, что и Адам — прародитель нашего рода — выходец из Африки.

Большая работа была проведена также и по маркерам других ядерных хромосом. Все эти данные подтвердили африканское происхождение всего человечества.

В 1997 году в Колд Спринг Харборе (США) был организован Международный симпозиум по эволюции и происхождению человека, который с тех пор проходит регулярно. Одним из организаторов этого симпозиума стал основоположник молекулярной биологии Джеймс Уотсон, один из авторов открытия двойной спирали ДНК. Он много лет возглавляет научный центр Колд Спринг Харбора, являющийся одним из самых престижных и авторитетных в данной области. Хорошо известны знаменитые симпозиумы Колд Спринг Харбора, всегда посвященные самым актуальным проблемам молекулярной биологии и привлекающие к своей работе самых именитых ученых со всего мира. В данном случае ситуация была несколько необычна. Сама тема симпозиума выходит далеко за рамки молекулярной биологии, и даже биологии вообще. Круг приглашенных специалистов также чрезвычайно широк — здесь были наиболее известные генетики, лингвисты, математики, археологи, приматологи и даже юристы, т. е. все, кто так или иначе вовлечен в изучение проблем эволюции человека. Все это вместе позволило очень многосторонне рассмотреть и обсудить данную проблему.

Что касается самого Джеймса Уотсона, то уже долгое время он в своих теоретических изысканиях и в публичных выступле-



ниях имеет тяготение к глобальным проблемам человечества. Особенно его интересует воздействие различных факторов на генетические свойства человека в связи с медико-генетическими вопросами. Поэтому он придает большое значение генетическому анализу человеческого многообразия, его происхождения и роли в адаптации и патологии.

Вторым организатором симпозиума был всемирно известный ученый Луиджи Лука Кавалли-Сфорца — американец итальянского происхождения, внесший большой вклад в разработку методов и концепций популяционной генетики человека, особенно, во взаимодействие этой науки со смежными дисциплинами. Именно он показал, что, изучая генетические характеристики живущих ныне людей, можно определить многие события далекого прошлого, оставившие след в нашей ДНК. Хорошо известны его работы по выявлению путей и направлений древних миграций. Он является основоположником современной популяционной генетики, автором множества оригинальных идей и подходов. Его книга по истории и географии генов человека хорошо известна и высоко оценивается специалистами. Книга подводит итоги изучения популяций различных регионов по так называемым классическим маркерам, содержит много новых идей и оригинальных взглядов. Сейчас под его руководством ведется работа по анализу ДНК.

Проводимые в Колд Спринг Харборе симпозиумы позволили обсудить всесторонне самые актуальные работы по эволюции человека и рассмотреть самые перспективные направления. Очень важным вопросом в исследовании эволюции, которому посвящено множество работ, рассматриваемых на симпозиумах, является вопрос об оценке даты тех или иных событий.

Временные параметры, касающиеся происхождения и становления *Homo sapiens* как вида, с помощью маркеров ДНК впервые были оценены при анализе митохондриального генома. В связи с тем, что в митохондриальной ДНК не наблюдаются рекомбинации, она наследуется как единый блок или гаплотип. Это свойство и позволило исследователям провести реконструкцию генеалогии митохондриальных последовательностей.



Как уже говорилось выше, многочисленные исследования показали, что все человеческие митохондриальные ДНК могут иметь единого предка, и с некоторыми допущениями можно рассчитать, когда произошло первое ветвление генеалогического древа митохондриальной ДНК. Важным условием для этого является знание скорости мутаций.

Одним из подходов к калибровке митохондриальных часов является сравнение этих последовательностей для человека и шимпанзе, с учетом того, что эти виды разошлись друг от друга 5-7 миллионов лет назад. Оценка средней скорости мутаций в ДНК митохондрий была проведена в нескольких исследованиях и составила  $(1-5) \times 10^{-6}$  мутаций на нуклеотид на поколение, что по крайней мере на два порядка выше, чем скорость мутаций в ядерной ДНК.

Расчеты, проведенные на основе этих результатов, показали, что расхождение митохондриальных ДНК началось около 150 000 лет назад.

На рис. 8.2 приведена схема древних путей миграции *Homo sapiens* на основе анализа всех результатов, полученных к настоящему времени при изучении митохондриальных ДНК. На схеме показано, что первое «расхождение» вариантов митохондриальных ДНК произошло в древности внутри африканского континента, дав начало трем родословным. Расселение по другим континентам осуществлялось потомками только одной из трех африканских ветвей. Самая древняя миграция проходила по южному побережью Азии, через Новую Гвинею — в Австралию примерно 70 тыс. лет назад. Следует отметить, что в это время Австралия, Тасмания и Новая Гвинея были в составе единого материка.

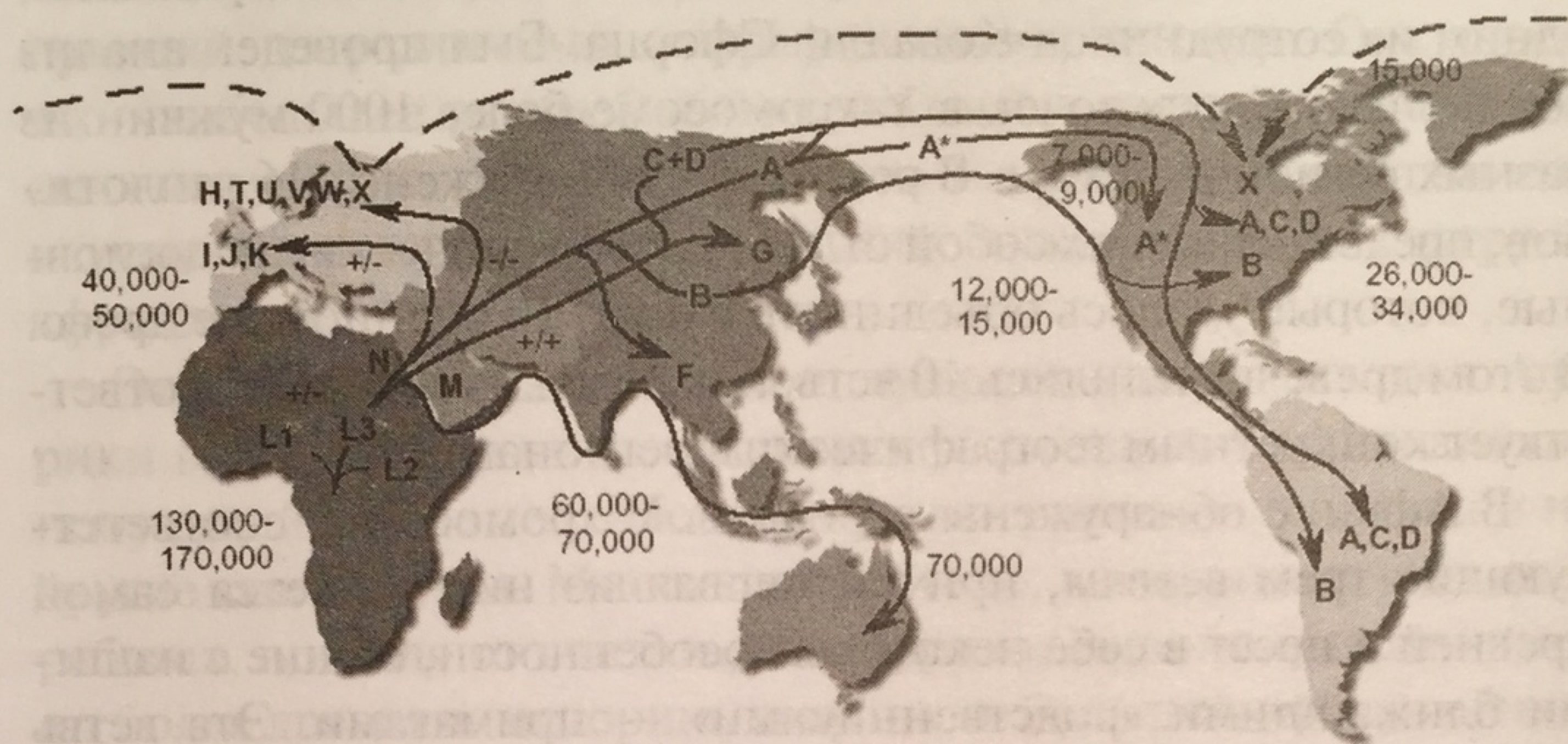
Интересно, что из-за сниженного уровня моря в то время Малайский полуостров, острова Суматра, Ява, Борнео и Бали также были едины. Все это значительно облегчало продвижение людей с южного побережья Азии в Австралию. Европа, согласно этим данным, заселялась позднее, что, по-видимому, было связано с более суровыми климатическими условиями и наличием здесь неандертальцев, хорошо приспособленных к холодному климату. На схеме указаны среди более поздних древних путей миграции те, которые ведут в Америку.



## Human mtDNA Migrations

<http://www.mitomap.org/mitomap/WorldMigrations.pdf>

Copyright 2002 © Mitomap.org



+/-, +/+, or -/- = Dde I 10394 / Alu I 10397

\* = Rsa I 16329

Mutation rate = 2.2 - 2.9 % / MYR

Time estimates are YBP

Рис. 8.2. Схема древних путей миграции Homo sapiens.

В этой связи интересное исследование было проведено на мтДНК, выделенных из костей неандертальцев. Один из образцов — это известная находка из Дюссельдорфа, обнаруженная в 1856 г. Было расшифровано 380 нуклеотидов из первого гипервариабельного региона (ГВС1) D-петли. Если средние попарные различия у современного человека в этой области составляют величину 8,0 (с колебаниями от 1 до 24), то размах различий между неандертальцем и современным человеком составил от 22 до 36. Общий предок для этих видов, как показали расчеты, может быть датирован в пределах от 550 до 680 тысячелетий тому назад.

Было проведено исследование ДНК других неандертальских образцов в сравнении с древним образцом Homo sapiens. Полученные данные продемонстрировали геномные различия неандертальцев и Homo sapiens и явились дополнительным подтверждением того, что это, очевидно, разные виды.

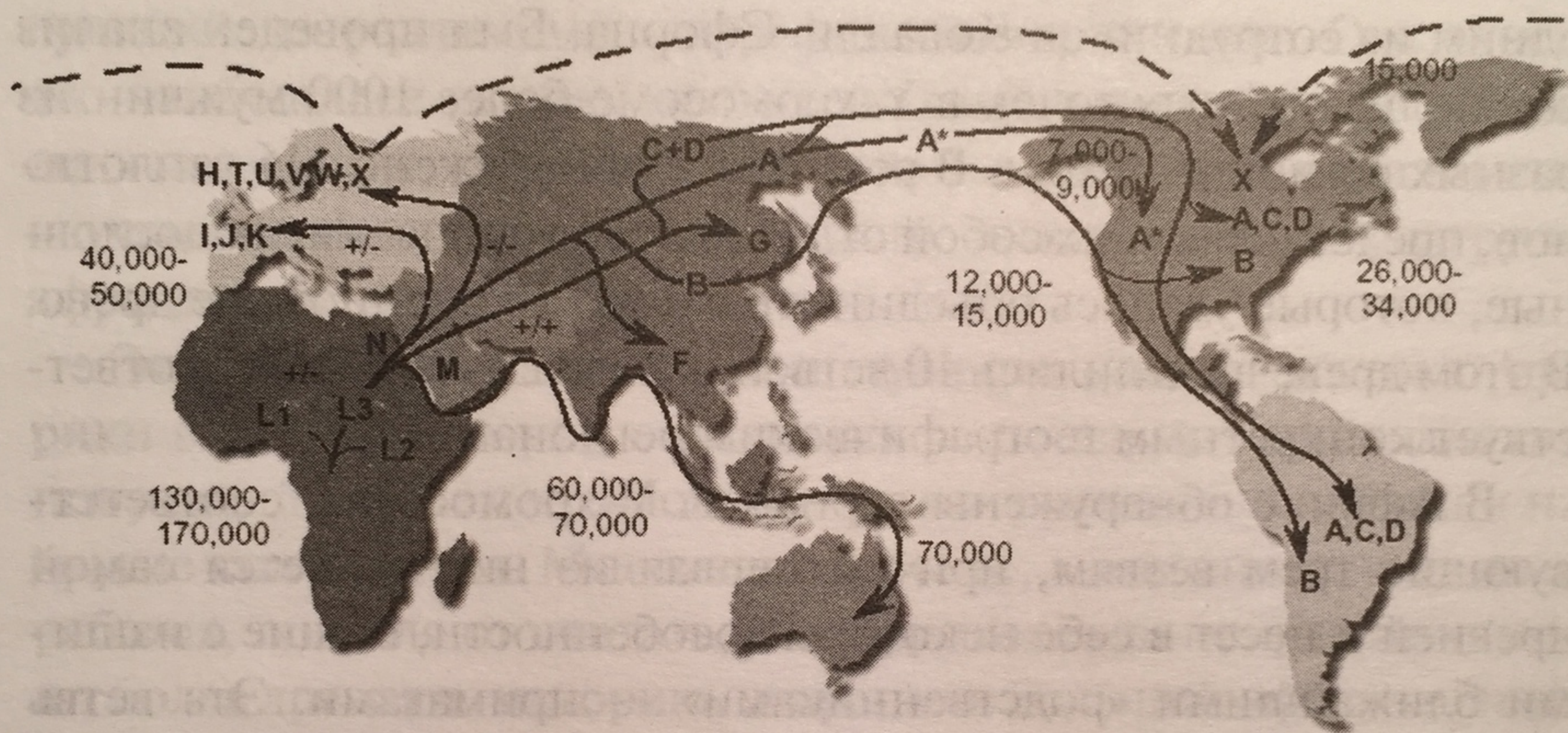
То, что многообразие ДНК африканских популяций выше, чем всех остальных, было показано не только с помощью митохондриальных маркеров, но и впоследствии с помощью ядерных, включая Y-хромосомные.



## Human mtDNA Migrations

<http://www.mitomap.org/mitomap/WorldMigrations.pdf>

Copyright 2002 © Mitomap.org



+/-, +/+, or -/- = Dde I 10394 / Alu I 10397  
\* = Rsa I 16329

Mutation rate = 2.2 - 2.9 % / MYR  
Time estimates are YBP

Рис. 8.2. Схема древних путей миграции *Homo sapiens*.

В этой связи интересное исследование было проведено на мтДНК, выделенных из костей неандертальцев. Один из образцов — это известная находка из Дюссельдорфа, обнаруженная в 1856 г. Было расшифровано 380 нуклеотидов из первого гипер-вариабельного региона (ГВС1) D-петли. Если средние попарные различия у современного человека в этой области составляют величину 8,0 (с колебаниями от 1 до 24), то размах различий между неандертальцем и современным человеком составил от 22 до 36. Общий предок для этих видов, как показали расчеты, может быть датирован в пределах от 550 до 680 тысяче-



Исследование Y-хромосомной variability в глобальном масштабе было недавно проведено Петером Андерхиллом, одним из сотрудников Ковалли-Сфорца. Был проведен анализ 166 полиморфных точек в Y-хромосоме более 1000 мужчин из разных регионов Земли. В результате обнаружено 116 гаплотипов, представляющих собой отдельные исторические родословные, которые удалось объединить в одно эволюционное древо. В этом древе выделились 10 ветвей, каждая из которых соответствует конкретным географическим регионам.

В Африке обнаружены варианты Y-хромосомы, соответствующие трем ветвям, причем первая из них является самой древней и несет в себе некоторые особенности, общие с нашими ближайшими «родственниками» — приматами. Эта ветвь встречается у некоторых африканских меньшинств — у койсанов, у ряда популяций суданцев и эфиопов. Все остальные ветви отличаются от ветви N1, и они, собственно, и образуют основной «ствол» данного древа. Вторая и третья ветвь являются тоже африканскими, причем третья ветвь особенно широко представлена у разных народов континента. Именно эта ветвь наиболее родственна Y-хромосомным вариантам всего остального человечества. Интересно, что одной из ветвей, наиболее близкой к африканским, является австрало-новогвинейская, а наиболее отдаленной — ветвь американских индейцев. Если сравнить эти результаты с данными по митохондриальной ДНК, приведенными на рис. 8.2, то можно видеть, как они хорошо согласуются друг с другом. Такое согласование говорит о том, что полученные сведения отражают реальный эволюционный путь *Homo sapiens*, независимо записанный в родословных как по женской, так и по мужской линии.

Далее были проведены исследования по различным типам полиморфизма ядерной ДНК других хромосом. Оказалось, что все они пригодны для оценки путей миграции и даже (в первом приближении) — времени, когда данное событие происходило. Особенно подходящими для этих целей оказались гаплотипы, состоящие из сочетаний близко расположенных маркеров различного типа. Они явились особенно полезными при анализе происхождения популяций и реконструкции исторических миграционных процессов.



Для множества генов были исследованы гаплотипы, составленные из полиморфных участков. Были изучены десятки популяций из различных географических регионов. Оказалось, что наибольшее разнообразие гаплотипов имеется в африканских популяциях, проживающих южнее Сахары. Все остальные изученные популяции мира выглядели как одна из подгрупп африканцев.

Эти данные показали, что популяции северо-востока Африки в ранней истории отделились от остальных африканских популяций, после чего часть из них мигрировала из Африки на другие континенты. Многие показатели, выявленные в данных работах, позволяют считать, что африканские популяции имеют более древнюю историю, сохранили больший эффективный размер и высокий уровень подразделенности.

Таким образом, исследование геномного разнообразия человека убедительно показало, что все человечество имеет единое происхождение и ведет свой род из Африки. Все три независимые линии анализа — с помощью митохондриальной ДНК, маркеров Y-хромосомы и ядерных маркеров других хромосом привели к одним и тем же результатам, доказавшим наше африканское происхождение.

### **Использование анализа ДНК для изучения этнической истории народов различных континентов**

Молекулярно-генетические подходы эффективны не только при изучении глобальных вопросов эволюции человека как вида. Большую роль маркеры ДНК играют и при изучении этнической истории в отдельных регионах мира. Один из весьма изученных регионов — это Европа (имеется в виду Западная Европа, не включающая Европейскую часть России и близлежащие восточноевропейские страны).

В работе Джауме Бертранпетита и его коллег был проведен анализ митохондриальной ДНК из популяций Европы и Ближнего Востока. Всего было исследовано около 500 человек, среди них — баски, британцы, швейцарцы, тосканцы, сардинцы, болгары, турки, жители Ближнего Востока, включавшие бедуинов, палестинцев и йеменских евреев — т. е. народов, относящихся к



европеоидам. В данной работе, как и во многих предыдущих, был продемонстрирован низкий уровень генетического разнообразия европейцев, по сравнению с другими, в особенности, африканцами. Это может быть связано с разными причинами: например, с относительно недавним их происхождением, с высокой скоростью миграции, или в связи с быстрым демографическим ростом, который, как полагают, происходил в доледниковый период.

Однако, несмотря на сравнительную гомогенность европейских популяций, имеются определенные географические различия в распределении наблюдаемой генетической вариабельности. Для анализа этого явления были использованы самые разные оценки, позволяющие выявить прошлые популяционные миграции.

Полученные результаты подтвердили предположение о передвижении населения из Ближнего Востока в Европу по всей территории, исследованной в данной работе. Расчеты показали, что эта миграция осуществлялась в течение длительного времени — на протяжении десятков тысячелетий. Данные позволяют предположить, что основные генетические характеристики европейцев, по-видимому, сложились еще в палеолите, тогда как более поздние неолитические миграции оказывали меньшее влияние на изучаемый генофонд.

К аналогичному выводу пришли и другие исследователи, проведя анализ митохондриальных ДНК у более чем 700 человек из 14 популяций Европы и Ближнего Востока. Подробный анализ ветвей каждого варианта мтДНК позволил авторам сделать следующую интерпретацию своих результатов: большинство населения современной Европы (имеется в виду — Западная Европа, как следует из перечня изученных популяций), является потомками ранних поселенцев, пришедших из районов Ближнего Востока в период верхнего палеолита. Обнаружены также «следы» и более поздних продвижений в Европу выходцев из Ближнего Востока, однако эта миграция оказала значительно меньшее влияние, чем предыдущая.

В последующих работах, выполненных Торони и коллегами, были также исследованы митохондриальные ДНК жителей Европы, Ближнего Востока и северо-западной Африки. При этом



в каждом образце был осуществлен анализ обоих гипервариабельных участков, а также полиморфизма вдоль всей молекулы, что позволило определить гаплотип в каждом образце и выявить родственные группы гаплотипов, обозначенные как гаплогруппы.

Эти исследования показали, что у европейцев с наибольшей частотой встречаются две родственные гаплогруппы митохондриальной ДНК, обозначенные авторами как H и V (рис. 8.2). Подробный анализ этих гаплогрупп, включая их географическое распределение, позволил авторам сделать предположение, что гаплогруппа V является автохтонной (т. е. местной) для Европы. Она возникла 10-15 тысячелетий назад на севере Иберийского полуострова или на юго-западе Франции, затем диффундировала на северо-восток (вплоть до Скандинавии) и на юг до северо-запада Африки.

В настоящее время она с наибольшей частотой встречается у басков и саамов (которые считаются самыми древними жителями Европы), но отсутствует на Кавказе, юге Европы и Ближнем Востоке. Оценка среднего числа нуклеотидных различий от предкового гаплотипа показывает, что иберийские популяции имеют наибольшее разнообразие по данному признаку. Именно это позволило сделать вывод, что с большой вероятностью местом возникновения группы V является Иберийский полуостров и примыкающие к нему территории юго-западной Франции.

Гаплогруппа H является самой распространенной в Европе, она встречается в разных популяциях с частотой от 20 до 60%, обнаруживая постепенную (клинальную) изменчивость с востока на запад и север. Она обнаруживается с меньшей частотой в других европеоидных популяциях, например, на Ближнем Востоке, в Индии, на севере Африки, в Сибири. Интересно, что наибольшее разнообразие вариантов гаплогруппы H обнаружено в популяциях Ближнего Востока. Это позволяет считать, что она возникла именно в этих популяциях, причем оценка ее возраста составляет 25-30 тысячелетий. Полагают, что в Европу она проникла позднее — 15-20 тысячелетий назад, т. е. в период верхнего палеолита.

Таким образом, данная работа выявила множество интерес-



ных деталей в генетической истории европейцев, но в целом подтвердила прежние результаты о древности этих популяций (по крайней мере, по женской линии).

Изучение полиморфизма Y-хромосомных маркеров у европейцев также показывает их древнее происхождение. Работа Семино и соавторов так и называется: «Генетическое наследие человека палеолита в ныне живущих европейцах: возможности Y-хромосомных маркеров». В этой работе принимал участие большой интернациональный коллектив, состоящий из двух американских и нескольких европейских лабораторий, включая российскую. Было изучено более 1000 мужчин из 25 разных регионов Европы и ближнего Востока.

Анализ по 22 маркерам Y-хромосомы показал, что более 95% изученных образцов могут быть сведены к десяти гаплотипам, т. е. к 10 историческим родословным. Из них два гаплотипа, обозначенные как Eu18 и Eu19, появились в Европе в палеолите. Более 50% всех изученных европейских мужчин относятся к этим древним гаплотипам. Они являются родственными и отличаются лишь одной точковой заменой (мутация M17), однако их географическое распределение имеет противоположную направленность. Частота Eu18 уменьшается с запада на восток, будучи наиболее выраженной у басков. Оценка возраста этого гаплотипа составляет примерно 30 тысяч лет, возможно, это самая древняя родословная в Европе. По типу географического распределения она очень напоминает распределение митохондриальной гаплогруппы V, также имеющей верхне-палеолитическое происхождение. Можно предположить, что гаплотип Eu18 Y-хромосомы и гаплотип V митохондриальной ДНК являются характеристиками одной и той же древней европейской популяции, проживавшей в верхнем палеолите в районе Пиренейского полуострова.

Родственный Y-хромосомный гаплотип Eu19 имеет совсем другое распределение в европейских популяциях. Он отсутствует в Западной Европе, его частота увеличивается к востоку и достигает максимума в Польше, Венгрии и на Украине, где предыдущий гаплотип Eu18 практически отсутствует. Самое высокое разнообразие микросателлитных маркеров в составе гаплотипа Eu19 найдено на Украине. Это позволило сделать



предположение, что именно отсюда началась экспансия данной исторической родословной. К сожалению, среди вариантов митохондриальной ДНК пока не найдено такого, который имел бы сходное с Eu19 географическое распределение.

Как можно объяснить столь различную картину распространения столь родственных гаплотипов? Из данных по распространению Eu18 и Eu19 можно предположить, что это связано со следующим сценарием. Во время последнего ледникового периода люди вынуждены были покинуть Восточную и Центральную Европу. Часть из них переместилась в Западные области. Некоторые нашли убежище на Северных Балканах, единственном месте в Центральной Европе, где была возможность существования. Таким образом, ледниковый период люди переживали в 2-х регионах (западная Европа и Северные Балканы), находясь в значительной изоляции друг от друга. Такой сценарий подтверждают также данные по флоре и фауне того же периода. Здесь также была выявлена изоляция в указанных областях в ледниковый период. После чего наблюдалось распространение переживших видов и популяций из данных заповедных мест.

Дополнительные молекулярно-генетические данные подтверждают наличие двух очагов, из которых происходило распространение двух рассмотренных гаплотипов.

Среди других Y-хромосомных гаплотипов большая часть имеет географическое распределение, указывающее на их происхождение из региона Ближнего Востока. Однако два из них появились в Европе (или, возможно, здесь и возникли) в палеолите.

Характеристики этих исторических родословных очень напоминают таковые для гаплогруппы Н митохондриальной ДНК. Возможно, что они маркируют одни и те же исторические события, связанные с расселением ближневосточных популяций в Европе в период, предшествующий последнему ледниковому максимуму.

Все остальные Y-хромосомные гаплотипы появились в Европе позже. В неолите произошло распространение ряда гаплотипов из региона Ближнего Востока, по мнению многих авторов, в связи с распространением земледельческой культуры.



Интересно, что в работе был выявлен новый вариант Y-хромосомы (мутация M178), встречающийся только в северо-восточных областях Европы. Возраст этого гаплотипа оценивается величиной, не превышающей 4000 лет, а его распространение может отражать сравнительно недавнюю миграцию уральских популяций.

Таким образом, в данной работе показано, что лишь немногим более 20% европейских мужчин относятся к историческим родословным (выявленным с помощью Y-хромосомного полиморфизма), которые появились в Европе сравнительно недавно — после ледникового периода в неолите. Около 80% мужчин Европы относятся к более древним европейским родословным линиям, нисходящим ко времени верхнего палеолита.

В последнее время активно дискутировалась идея, высказанная Марком Стоннекингом еще в 1998 году, что более высокая вариабельность популяций (особенно европейских) по X-хромосомным маркерам, в сравнении с митохондриальными, связана с различиями в дистанциях миграций между женщинами и мужчинами. Согласно этой идее, миграция мужчин оказывается более ограниченной пространственно, чем миграция женщин. Однако к таким выводам следует относиться с большой осторожностью, так как еще многие популяционные свойства маркеров ДНК, особенно в сравнении одного с другим, малоизученны. Кроме того, большой вклад могут вносить в это явление социально-демографические факторы, например, такие, как полигамия, имеющаяся или имевшаяся ранее у многих народов.

Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что наличие такой возможности, как анализ отдельно и мужской, и женской популяционной истории, открывает новые перспективы в изучении популяций, которых не было ранее, до обнаружения полоспецифических маркеров ДНК, связанных с митохондриальным и X-хромосомным полиморфизмом.

Изучение популяций американских индейцев и их связи с сибирскими народами также осуществлялось с помощью маркеров ДНК. Проблема раннего заселения Американского континента представляет собой одну из наиболее противоречивых тем в исследованиях по эволюции человека. На основании дан-



ных антропологии, археологии, лингвистики и генетики принято считать, что предки коренного населения Америки прибыли из Азии. Однако время, место происхождения и число волн миграции до сих пор являются предметом дискуссий.

На основании синтеза мультидисциплинарных исследований было высказано предположение о трех независимых волнах миграции предковых азиатских популяций через Берингов пролив. Изучение классических маркеров ДНК выявило тенденции, которые можно расценивать как подтверждение трехволновой модели миграции.

Однако первые результаты анализа митохондриальной ДНК показали, что их интерпретация может быть значительно шире, в том числе — в поддержку модели с четырьмя волнами миграции. Дальнейший анализ данных по митохондриальной ДНК позволил свести их к одному предположению, что все популяции американских индейцев могут быть сведены к единой предковой популяции, проживавшей ранее в регионе Монголии и Северного Китая.

Для того чтобы проверить столь противоречивые гипотезы, необходимо было исследовать дополнительные полиморфные системы ДНК. Было проведено исследование 30 переменных Y-хромосомных локусов у американских индейцев и нескольких сибирских популяций в сравнении с другими регионами мира. Это позволило выявить общих предков коренных жителей Америки с популяциями кетов из бассейна реки Енисей и с популяциями алтайцев, населяющих Алтайские горы. Таким образом, было показано преимущественно центрально-сибирское происхождение американских индейцев по мужской линии, которые могли мигрировать в Америку в доледниковый период.

Карафет и соавторы исследовали более 2000 мужчин из 60 популяций мира, включая 19 групп американских индейцев и 15 групп аборигенных сибирских народов. В данном исследовании было показано, что у американских индейцев имеется не один праотцовский гаплотип, а девять, причем два из них могут быть отнесены к основным родоначальным гаплотипам Нового Света. Распределение этих гаплотипов в Азии и Америке позволяет предполагать более чем одну волну миграции в Новый



Свет, по меньшей мере две, причем обе из региона озера Байкал.

Таким образом, последние данные по Y-хромосомному полиморфизму, хотя и не выяснили окончательно вопрос о числе волн миграции в Америку, но, тем не менее, с большой определенностью показали, что источником этой миграции являются народы, живущие сегодня в регионе озера Байкал, включая Саянские и Алтайские горы.

С помощью полиморфных маркеров ДНК были проведены интересные исследования по заселению тихоокеанских архипелагов, а также острова Мадагаскар. Еще работами по классическим маркерам на популяциях тихоокеанских островов было показано, что имеется хорошее соответствие географических и генетических расстояний. В то же время лингвистические данные не давали корреляций ни с теми, ни с другими параметрами. Следующим этапом исследования этих популяций явился анализ ДНК-полиморфизма, в частности, митохондриальной ДНК и других генов, играющих важную роль в данном регионе.

Эти исследования подтвердили уже принятую точку зрения о переселении людей из районов Юго-Восточной Азии на тихоокеанские острова. Однако подробный анализ показал, что это был непростой и длительный процесс.

Изучение митохондриальных ДНК в данном регионе показало, что на островах Океании часто встречается (с частотой до 80-90%) специфическая делеция в 9 пар нуклеотидов, в Юго-Восточной Азии она встречается значительно реже. Подробный анализ показал, что данная делеция встречается в разном генетическом контексте, т. е. в сочетании с различными полиморфными участками. Эти сочетания принято называть мотивами, причем различают меланезийский, полинезийский и мотив Юго-Восточной Азии. Все представленные данные позволили предположить, что между островами Меланезии и Юго-Восточной Азии в древности (до заселения восточной части Океании) осуществлялись лишь ограниченные контакты, без интенсивного смешения населения. Восточная Полинезия, несомненно, заселялась из обоих регионов очень малыми группами, что приводило к определенным генетическим последствиям, обусловившим специфичность генофонда этих



островов. Наиболее вероятный путь миграции начинался восточнее Папуа — Новой Гвинеи, шел через Вануату в Фиджи и Полинезию.

В этой связи весьма интересной работой является исследование населения Мадагаскара, проводимое в течение многих лет Химлой Содиал и коллегами. История и время заселения этого острова остаются неизвестными из-за отсутствия письменных свидетельств. Немногочисленные археологические данные указывают, что первые поселенцы явились выходцами предположительно из Индонезии (находки датируются началом первого тысячелетия нашей эры), позднее датируется волна заселения из Африки. От Африки Мадагаскар отделен проливом шириной 400 км, расстояние до Индонезии — 6 400 км. Население острова сейчас составляет 11 млн. человек и подразделено на 18 этнических групп. Язык относится к австронезийской группе с региональными различиями в диалектах, имеющих особенности, указывающие на арабское и африканское влияние.

Изучение митохондриальной ДНК у населения Мадагаскара обнаружило высокую частоту специфической делеции размером 9 пар нуклеотидов, находящейся в окружении полиморфных участков, называемых полинезийским мотивом. Этот результат можно объяснить тем, что первые поселенцы Мадагаскара, по-видимому, были мореплавателями и прибыли или непосредственно из Полинезии, или относились к той популяции, выходцы из которой заселяли Полинезию, но их путь в Мадагаскар проходил через Индонезию. То, что эти данные получены при анализе митохондриальной ДНК, говорит о том, что в составе прибывших на Мадагаскар групп имелись женщины.

Изучение Y-хромосомного полиморфизма у мужчин Мадагаскара показало следующую картину. Большая часть (более чем 2/3) современных родословных линий относится к африканскому типу и только 15% — к вариантам из Юго-Восточной Азии. Это говорит о том, что переселение из Африки, которое могло происходить как одновременно, так и в более позднее время, чем азиатское, осуществлялось большим числом людей. Было показано, что обе линии переселенцев, как африканских,



так и азиатских, пережили период резкого снижения численности, возможно из-за каких-то внешних воздействий (природные аномалии, эпидемии или что-то еще).

Очень интересное исследование, которое осуществляется несколькими интернациональными группами, ведется в Индии. Известна высокая подразделенность индийского общества, в том числе кастовая. Изучение митохондриальной ДНК и Y-хромосомного полиморфизма у представителей различных каст и племен выявило много любопытных деталей. Женское население Индии, как показывает данное исследование, выглядит более или менее гомогенным. Более 60% жителей Индии имеют варианты митохондриальной ДНК, относящиеся к древней группе ранней (возможно, первой) волне миграции из Восточной Африки, осуществлявшейся примерно 60 тыс. лет назад. В то же время в некоторых районах Индии в высших кастах содержание вариантов митохондриальной ДНК, сходных с европейскими, выше, по сравнению с низшими кастами.

Что касается Y-хромосомного анализа, то здесь выявлены более четкие корреляции с кастовой принадлежностью. Чем выше ранг касты, тем выше содержание вариантов, сходных с европейскими, причем, что особенно интересно, с восточноевропейскими.

Это может являться подтверждением точки зрения некоторых археологов, что прародина завоевателей Индии — индо-ариев, основавших высшие касты, находится на юге Восточной Европы.

Удивительные результаты были получены совсем недавно интернациональной группой под руководством английского исследователя Криса Тайлер-Смита. Проводилось широкомасштабное изучение Y-хромосомного полиморфизма во множестве азиатских популяций: в Японии, Корее, Монголии, Китае, в государствах Средней Азии, в Пакистане, Афганистане и на Южном Кавказе. В 16 популяциях из довольно обширного азиатского региона, простирающегося от Тихого океана до Каспийского моря, достаточно часто встречалась одна и та же генетическая линия Y-хромосомы. В среднем по данному региону эта линия встречается у 8% мужчин. Это составляет 0,5% всего мужского населения Земли. В некоторых районах внут-



ренней Монголии, Центральной и Средней Азии данная линия встречается с частотой от 15 до 30%.

Расчеты показывают, что эта линия Y-хромосомы произошла в Монголии примерно 1000 лет назад (в интервале 700-1300 лет) и быстро распространилась по указанной территории. Такое явление не могло произойти случайно. Если бы причиной была миграция некой популяции, то исследователи должны были обнаружить несколько таких линий. Проанализировав географию распространения и время возникновения данной генетической линии, авторы сделали сенсационное предположение, что этот генетический вариант принадлежит Чингисхану и его ближайшим родственникам по мужской линии. В пределах обозначенного времени на данной территории действительно существовала империя именно этого завоевателя. Известно, что сам Чингисхан и его ближайшие родственники имели много потомков, которые сохраняли свое престижное положение на протяжении длительного времени. Таким образом, здесь происходил отбор не вследствие биологического преимущества, а по социальным причинам, что представляет собой новое явление в генетике.

Из тех примеров изучения популяций различных регионов мира, которые здесь приведены, видно, что маркеры ДНК дают новое понимание многих аспектов эволюции человека, как недавних, так и отдаленных.

### **Этногеномика Восточно-европейского региона**

Итак, полиморфизм ядерных маркеров ДНК сейчас активно изучается в популяциях мира. Получено множество интересных сведений о происхождении, о генетическом родстве, процессах миграции различных этносов.

Однако народы Восточной Европы до недавнего времени оставались белым пятном в исследованиях по ядерному ДНК-полиморфизму. Имелись только отдельные разрозненные данные по некоторым популяциям. К настоящему времени нами проведено изучение восточноевропейских популяций по нескольким полиморфным локусам ДНК. Все эти результаты активно обсуждались на симпозиумах Колд Спринг Харбора 1997-2002 гг. и вызвали большой интерес.



Изученные полиморфные локусы представлены в основном мини- и микросателлитами. Следует отметить, что использованные нами маркерные локусы обладают расово-диагностическими свойствами, особенно в отношении европеоидных и монголоидных групп. Другими словами, распределение аллельных вариантов каждого маркера существенно различается у европеоидных и монголоидных народов.

В качестве примера можно привести вариабельный участок генома, использованный в нашем исследовании и имеющий особый интерес. Это ген рецепторного белка CCR5. Есть данные, что вирус СПИД использует именно этот рецептор для внедрения в клетки. Оказалось, что у некоторых людей в этом гене имеется нехватка (делеция) 32-х нуклеотидов. В результате свойства рецептора меняются таким образом, что он становится устойчивым к вирусу СПИД. При этом люди, получившие такую делецию от обоих родителей, не могут заразиться СПИД, даже находясь в группах высокого риска.

На рис. 8.3 представлено, как распределяется частота этой делеции в географическом пространстве. В Азии и в Африке она практически не встречается, но обнаруживается с разной степенью частоты в европейских популяциях, причем имеется

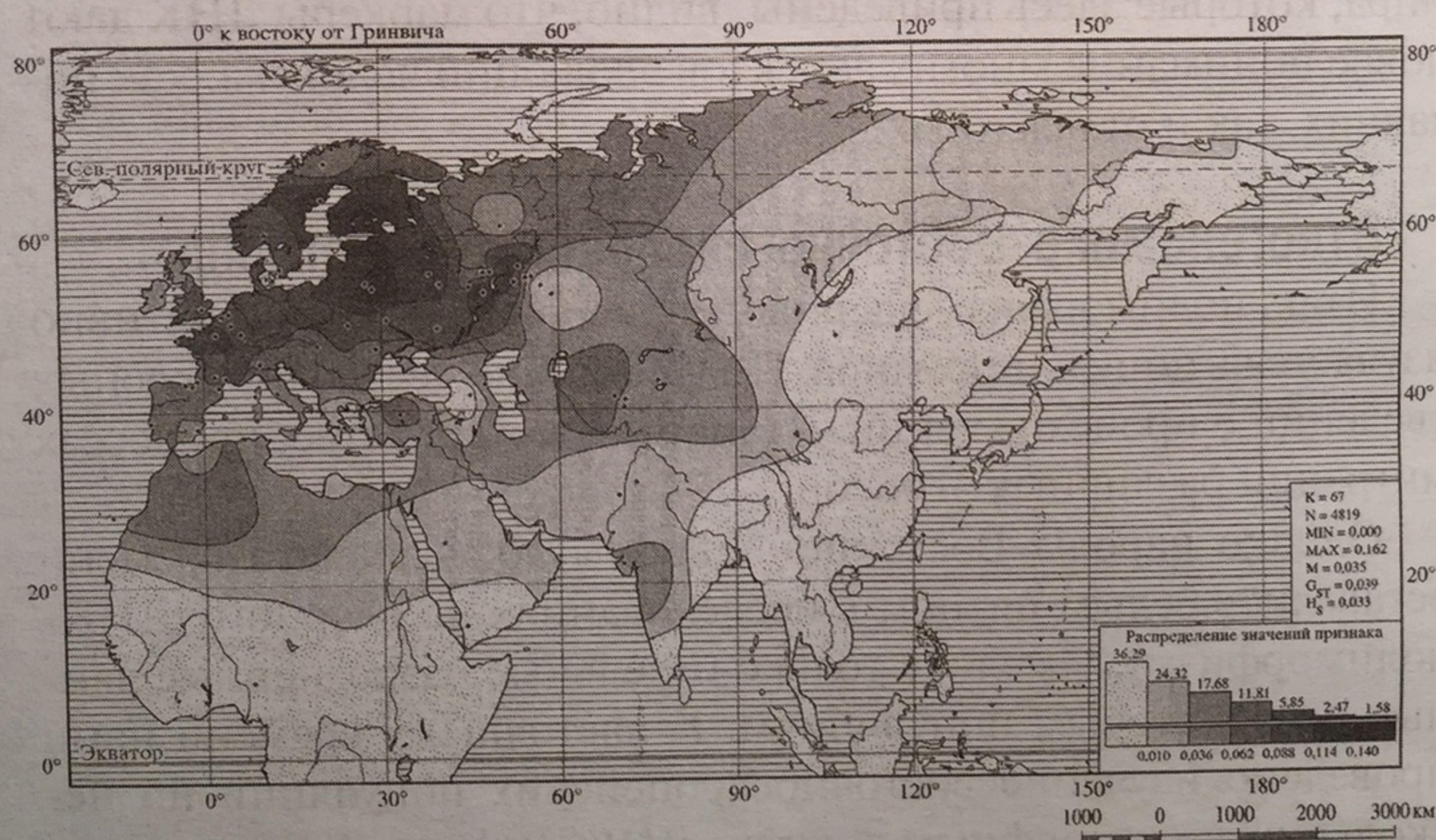


Рис. 8.3. Географическое распределение частоты мутации гена рецепторного белка CCR5 (влияет на устойчивость к вирусу СПИД).



три очага с максимумом и все они расположены в северной и восточной части Европы.

Совершенно непонятно происхождение этих очагов — ведь европейское население с вирусом СПИД ранее не встречалось. По-видимому, какие-то еще инфекционные агенты (возможно, натуральная оспа) пользуются тем же рецептором для проникновения в клетки, и именно в связи с этими инфекциями произошла селекция, приведшая к накоплению данной делеции в обнаруженных очагах. Тем не менее, наличие или отсутствие делеции в данном гене также является одним из типов полиморфизма, который используется для анализа популяций. Другие маркеры, вариации в которых связаны с тандемными повторами, также обладали свойствами расоводиагностических признаков.

Суммированные результаты по всем локусам были проанализированы с помощью наиболее современного подхода компьютерной геногеографии. Разработка этого подхода была начата под руководством проф. Рычкова Ю. Г. и продолжена его учениками в Медико-генетическом научном центре РАМН и в Институте общей генетики РАН.

Были проведены исследования обобщающих характеристик генофонда восточноевропейского региона. Для этого использовали метод главных компонент в его картографическом варианте. Этот метод позволяет провести «сжатие» объемов статистической информации без потерь ее информативности. Это дает возможность объединить данные по всем изученным локусам и выявить основные закономерности изменчивости генофонда. Первая главная компонента включает в себя основные и наиболее общие закономерности в изменчивости изученных генов в пространстве региона. Вторая главная компонента и так далее — являются следующими по рангу и значимости величинами.

Геногеографические карты главных компонент наглядно отражают изменчивость всей совокупности генов и воспроизводят наиболее общие тенденции в географии генофонда в целом.

На рис. 8.4 приведено распределение первой главной компоненты всех исследованных генов. Карта отражает наиболее общие генетические закономерности региона. В ней обобщены данные нескольких десятков карт отдельных аллелей конкрет-



ных локусов. Здесь хорошо видно наличие двух экстремумов, один — на северо-востоке (обозначенный темным), другой (светлым) — на юго-западе Восточно-Европейской равнины. Такое распределение первой главной компоненты может отражать давнее и длительное взаимодействие европеоидных и северных монголоидных народов на территории Восточно-Европейской равнины. Это может быть связано с распростране-



Рис. 8.4. Карта первой главной компоненты изменчивости вариабельных локусов ДНК.



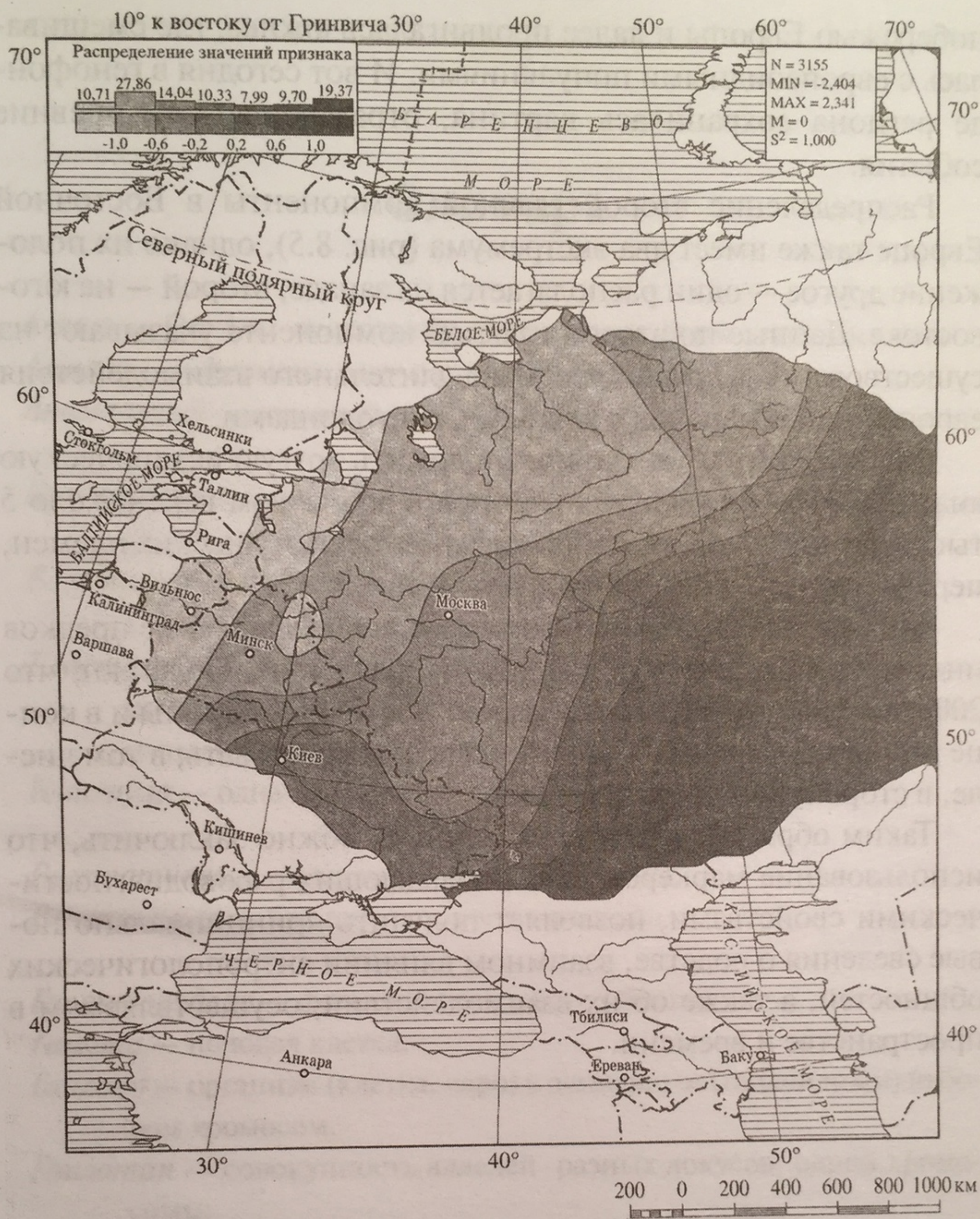


Рис. 8.5. Карта второй главной компоненты изменчивости вариабельных локусов ДНК.

нием уральских племен, происходившим несколько тысячелетий назад из области Северного Урала.

Есть данные других наук, что в древности имела группа северных племен, язык которых явился основой уральской языковой семьи. Эта группа сформировалась на северном Урале, распространилась в доисторические времена по арктическому



побережью Европы и далее продвигалась южнее, где смешивалась с европеоидными популяциями. И вот сегодня в генофонде региона сохранилась картина, отражающая эти древние события.

Распределение второй главной компоненты в Восточной Европе также имеет два экстремума (рис. 8.5), однако их положение другое — один располагается на западе, второй — на юго-востоке. Данные по второй главной компоненте указывают на существование в древние времена длительного взаимодействия европеоидных народов с южными монголоидами.

Для этой карты можно предположить другую историческую аналогию: именно из этих районов в бронзовом веке (около 5 тысяч лет назад) происходило расселение пастушеских племен, передвигавшихся из Центральной Азии.

Эта картина также может отражать и передвижение предков индо-ариев в противоположном направлении. Полагают, что 2000 лет до н. э. они обитали на юге Восточной Европы и в конце второго тысячелетия до н. э. начали мигрировать, в том числе, в сторону Центральной Азии.

Таким образом, из всего сказанного можно заключить, что использование маркеров ДНК, обладающих расово-диагностическими свойствами, позволяет получить принципиально новые сведения о родстве, взаимном влиянии антропологических общностей, а также об их взаимодействии, осуществляемом в пространстве и времени.



## Словарь

*Алель* — Одна из нескольких структурных форм состояния гена.

*Амилаза* — фермент, разрушающий крахмал.

*Анимальный* — головной.

*Бластодерма* — слой цитоплазмы с ядрами, окружающий по периферии развивающееся яйцо.

*Бластомеры* — результат дробления зародыша на составляющие его клетки.

*Бластоциста* — одна из ранних стадий развития зародышей млекопитающих. На этой стадии эмбрион приобретает способность имплантироваться в стенку матки.

*Бластула* — одна из ранних стадий развития зародыша.

*Вегетативный* — хвостовой конец зародыша.

*Вентральная* — брюшная сторона зародыша.

*Галактозидаза* — фермент углеводного обмена.

*Гамета* — половая клетка.

*Гаплоид* — организм (клетка, ядро) с одинарным (гаплоидным) набором хромосом.

*Гаплотип* — совокупность аллелей разных локусов одной хромосомы.

*Ген* — последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, которая несет информацию о белке или какой-либо другой активной макромолекуле.

*Генотип* — совокупность кодирующих последовательностей ДНК (генов).

*Геном* — совокупность всей клеточной ДНК.

*Гетерогенный* — разнородный.

*Гинандроморфизм* — половая аномалия, при которой одна часть организма является женской, а другая — мужской.



*Гиперстриатум* — область головного мозга птиц.

*Гиппокамп* — область головного мозга.

*Глия* — вспомогательные клетки нервной ткани.

*Глобиновая мРНК* — матричная РНК, на которой синтезируется молекула глобина (главный компонент гемоглобина).

*Гомеобокс* — специфическая консервативная последовательность ДНК длиной 180 нуклеотидных пар, присутствующая в гомеозисных и ряде регуляторных генов.

*Гомеодомен* — белковый продукт гомеобокса.

*Гомеозис* — превращение одной части тела в другую.

*Гомозиготный* — содержащий одинаковые гены одной аллельной пары.

*Гомологичный* — сходный по строению.

*Делеция* — утрата участка хромосомы.

*Диплоидные клетки* — клетки, содержащие отцовский и материнский геном.

*ДНК* — дезоксирибонуклеиновая кислота, основной материальный носитель наследственности.

*ДНК-полимераза* — фермент, ответственный за воспроизведение ДНК.

*Домен* — участок полипептидной цепи белка или определенный участок хромосомы (ДНК).

*Дорзо-вентральный* — спинно-брюшной.

*Зигота* — оплодотворенная яйцеклетка.

*Имагинальный* — взрослый (у насекомых).

*Инсерция* — вставка.

*Инсуляторы* — определенные нуклеотидные последовательности, отделяющие петли ДНК (домены) друг от друга.

*Интеграза* — фермент, участвующий в процессе интеграции и исключения генома фага лямбда.

*Интроны* — некодирующие части гена.

*Коллинеарность* — линейное соответствие.

*Клонирование* — воспроизведение живого объекта в каком-то количестве копий.



*Комплементарная* — взаимодополнительная.

*Лактаза* — фермент, гидролизующий лактозу (молочный сахар).

*Лигатура* — перетяжка.

*Локус* — участок хромосомы.

*Матричная РНК (мРНК)* — РНК, на которой, как на матрице, синтезируется белок.

*Мейоз* — особый вид деления при созревании половых клеток, в результате которого количество хромосом уменьшается в два раза.

*Метаболический* — относящийся к обмену веществ.

*Микросателлитные последовательности* — последовательности ДНК, состоящие из многократных повторов коротких участков длиной до десятка нуклеотидов.

*Митоз* — деление клетки после удвоения ДНК.

*Митохондрии* — органоиды эукариотной клетки, обеспечивающие организм энергией.

*Морула* — ранняя стадия развития эмбриона.

*Морфогенез* — формообразование.

*Морфогены* — вещества, стимулирующие формообразование.

*Мутации* — изменения в составе или структуре молекулы ДНК.

*Нуклеотиды* (аденин, тимин, цитозин, гуанин) — составляющие ДНК. Нуклеотиды кодируют последовательность аминокислот в белках, информация о которых записана в молекулах ДНК. Каждая тройка нуклеотидов кодирует соответствующую аминокислоту.

*Онтогенез* — индивидуальное развитие.

*Ооциты* — яйцеклетки.

*Ооплазма* — цитоплазма яйцеклетки.

*Оперон* — функциональная единица генома. Она состоит из гена-регулятора, дающего некую команду структурному гену или группе генов, гена-оператора, который эту команду воспринимает и передает исполнителям — структурным генам, которые ответственны за синтез различных белков.

*Партеногенез* — размножение бесполом путем, без предшествующего оплодотворения.



*Партеноклоны* — клоны, образованные в результате партеногенетического размножения.

*Полимеразы* — ферменты, катализирующие образование макромолекул из низкомолекулярных веществ.

*Полиморфизм* — наличие в пределах одного вида резко отличных по облику особей, не имеющих переходных форм (например, половой диморфизм — две формы).

*Политенизация* — многократное деление ДНК хромосом.

*Политения* — многонитчатое состояние хромосом.

*Провирус* — предшественник вируса.

*Прокариот* — организм, у которого ядро не имеет окружающей мембраны (бактерии, вирусы).

*Пролиферация* — размножение клеток.

*Промотор* — фрагмент ДНК, с которого начинается синтез РНК.

*Проспективный* — возможный, будущий.

*Проретровирус* — предшественник ретровируса (вируса, наследственным материалом которого служит не ДНК, а РНК).

*Радиоавтография* — исследование с помощью меченых изотопов.

*Ревертаза* — фермент, осуществляющий реакцию синтеза ДНК на РНК. Ревертаза работает неточно, она может вносить ошибки в нуклеотидную последовательность ДНК, образующуюся на РНК.

*Регуляционная способность* — способность к восстановлению утраченных в ходе онтогенеза участков организма.

*Репликация* — самовоспроизведение.

*Репрессировать* — подавлять.

*Репрессор* — «подавитель».

*Репортерный ген* — маркирующий ген.

*Рестриктная* — режущая ДНК.

*Ретротранспозоны* — класс подвижных фрагментов ДНК. Механизм их перемещения основан на транскрипции ретротранспозона (синтезе РНК на ДНК матрице), вслед за которой осуществляется обратная транскрипция — синтез нити ДНК на РНК.

*Рецессивный* — маскируемый, скрытый.

*Рибосомы* — специальные структуры, с помощью которых происходит синтез белка на матрице РНК.



**РНК** — молекула рибонуклеиновой кислоты. Синтезированная на ДНК-матрице, РНК выбрасывает последовательности, соответствующие интронам (некодирующим частям гена), а экзонные (кодирующие) последовательности соединяются вместе и формируют зрелую матричную РНК, которая и синтезирует белок.

**РНК-полимераза** — фермент, осуществляющий синтез РНК.

**Сегрегация** (ооплазматическая) — возникновение локальных различий в свойствах цитоплазмы яйцеклетки, возникающие в периоды роста и созревания.

**Соматические клетки** — клетки тела, любая неполовая клетка.

**Стволовые клетки** — клетки, сохраняющие потенциал к развитию в разных направлениях.

**Супрессировать** — восстанавливать утраченную функцию.

**Таксономия** — наука о классификации.

**Торакальный** — грудной.

**Трансгенный** — организм, в который с помощью методов генной инженерии внесен чужеродный генетический материал.

**Транскрипт** — продукт транскрипции (синтеза РНК).

**Транскрипция** — синтез РНК на ДНК.

**Транспозоны** — класс подвижных фрагментов ДНК, которые перемещаются с участием комплекса белков благодаря активности ферментов, способных точно вырезать элемент из хромосомы для того, чтобы его затем вставить в какое-то другое место генома-хозяина.

**Трофоциты** (трофические клетки) — питающие клетки.

**Фенотип** — внешний вид организма.

**Фермент** — белок, катализирующий в организме химические реакции.

**Фетальные клетки** — эмбриональные клетки.

**Филогенез** — историческое развитие.

**Фолликулярные клетки** — клетки, окружающие развивающуюся яйцеклетку.

**Хроматин** — комплекс ДНК с белками и РНК.

**Хромосома** — структура, образованная соединением в клетке моле-



кулы ДНК со специфическими белками (гистонами) и кислыми белками. Каждый вид животных и растений имеет свое, видоспецифическое количество хромосом. У человека, например, 46 хромосом — 23 материнских и 23 отцовских.

*Цитологическая карта хромосом* — карта хромосом с указанием мест расположения генов.

*Цитоплазма* — плазма клетки.

*Эгоистичная ДНК* — набор некодирующей ДНК в геноме.

*Экзоны* — кодирующие части гена.

*Экспрессия гена* — проявление гена.

*Эктопический* — неправильно расположенный, смещенный.

*Элиминировать* — удалять.

*Эукариот* — организм, имеющий организованное ядро, окруженное мембраной.

*Эмбриогенез* — эмбриональное развитие.

*Эндогенный* — внутренний.

*Энуклеация* — удаление собственного ядра.

*Эпигенетический* — не связанный с мутацией.

*Эстроген* — половой гормон.



## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	5
Введение .....	7
Глава 1. Немного истории. Откуда пошла генетика .....	14
Глава 2. Геном человека: достижения и перспективы .....	28
Структура генома и генов человека .....	29
Отличия людей друг от друга на уровне ДНК .....	33
Адам и Ева .....	35
Исследования ДНК неандертальцев .....	36
Гены и здоровье .....	39
Гены и адаптация популяций человека к различным условиям обитания .....	42
Адаптация к климатическим условиям .....	42
Адаптация к типам питания .....	43
Развитие цивилизации и генетические изменения .....	45
Генетика устойчивости к инфекционным заболеваниям ....	46
Организация и перспективы геномных исследований .....	48
Геномные исследования в России .....	51
Этические аспекты изучения генетических различий людей ...	52
Глава 3. Подвижные гены в геномах эукариот .....	54
Введение .....	54
Какова роль подвижных элементов .....	55
Классификация подвижных элементов, их структура и способы перемещени .....	56



Провирусы и ретротранспозоны .....	58
Поврежденные неактивные подвижные элементы .....	61
Роль подвижных элементов в регуляции активности гена и в эволюции генома .....	62
Изменение подвижными элементами границ гена .....	66
Роль подвижных элементов в перестройках хромосом .....	68
Горизонтальный перенос генов и эволюция генома .....	69
Литература к главе 3 .....	70
 Глава 4. Как гены контролируют развитие .....	72
Вступление .....	72
Откуда берет начало онтогенез? .....	73
Что такое ооплазматическая сегрегация? .....	73
Чудесные свойства полярной плазмы .....	75
Отчего яйцеклетки (ооцит) обладают полярностью? .....	75
Как формируется яйцеклетка? .....	76
Как гены контролируют формирование градиентов? .....	77
Классификация генов сегментации .....	80
Открытие гомеозисных генов, их роль в развитии .....	83
Гипотеза Э. Льюиса о механизме функционирования гомеозисных генов и ее эволюционный смысл .....	86
Молекулярно-генетический анализ гомеозисных генов .....	87
Гомеобокс и гомеодомен .....	87
Принцип коллинеарности и гомеобокссодержащие гены .....	90
Роль гомеобокссодержащих генов в развитии млекопитающих .....	90
Гены — господа и гены — рабы. Опыты Вальтера Геринга .....	91
Заключение .....	95
Литература к главе 4 .....	95
 Глава 5. Можно ли копировать животных с помощью клонирования? .....	96
Что такое клон? .....	96
Начало «эпохи клонирования» .....	98
А нельзя ли и человека проклонировать? .....	100
Мистификация Карла Иллмензее .....	102
Шотландское «чудо» .....	103
А вот мышей клонировать удобно! .....	105
Ну и что? А как быть с этикой? .....	107
«Беды» клонированных животных .....	110
Литература к главе 5 .....	111



Глава 6. Генетическая инженерия растений —	
итоги и перспективы .....	112
Введение .....	112
Нужна ли генетическая инженерия растений? .....	113
Основные этапы развития	
генетической инженерии растений .....	116
Обратная генетика.	
Генетическая трансформация растений .....	118
Биобаллистический метод	
генетической трансформации растений .....	119
Селекция трансформированных <i>in vitro</i>	
клеток и тканей и регенерация проростков .....	121
Способы управления экспрессией целевых генов.	
Генетическая трансформация хлоропластов .....	123
Основные этапы создания ГМР .....	125
Источники генов для улучшения растений .....	126
Создание ГМР. Выбор цели .....	128
Устойчивость растений	
к биотическим и абиотическим стрессам .....	129
Улучшение качества продукции	
и создание новых признаков .....	132
Мировой статус ГМР и выгоды от их использования .....	135
Полемика в отношении безопасности ГМР .....	137
Система биобезопасности в России .....	140
Генетически модифицированные продукты и сырье —	
предмет отдельного внимания .....	145
Осведомленность и прозрачность —	
«плоды» информационного поля биобезопасности .....	146
Глава 7. Определяется ли наше поведение генами .....	148
Как поведение связано со структурой мозга .....	148
Что такое генетика поведения? .....	151
Как изучать роль генов в поведении? .....	153
Гены и агрессия .....	157
А можно ли диких животных приручить? .....	157
А могут ли животные рассуждать? .....	161
Генетические основы рассудочной деятельности .....	163
Молекулярно-генетические основы памяти .....	167
Социальные аспекты генетики поведения. Евгеника .....	172
Литература к главе 7 .....	182



Глава 8. Что записано в нашем генофонде .....	183
Этногеномика — новый этап	
в изучении эволюции человека .....	183
Основные подходы ДНК-анализа	
в популяционных исследованиях .....	187
Данные об африканском происхождении	
человека современного типа .....	190
Использование анализа ДНК для изучения этнической	
истории народов различных континентов .....	197
Этногеномика Восточно-Европейского региона .....	207
Словарь .....	213

А. М. Черепнин  
**Вселенная**  
 Человеческая жизнь на Земле. В преддверии развития и развития результатов этнологии о том, как их использовать — антициклон. Для чтения в рамках школьного курса.

Е. Л. Фейн  
**Две культуры**  
 Интуиция

Зачем и для чего наука. Общие стороны, историческая философия. Третье,

В. Г. Ротштейн  
**Психиатрия**

Психиатрия родственная проблема. Впервые опубликовано.



## В серии «Наука для всех»

А. М. Черепашук, А. Д. Чернин.

### **Вселенная, жизнь, черные дыры**

Человека всегда интересовало где он живет, откуда это появилось, «есть ли жизнь на Марсе» и что со всем этим будет дальше.

В предлагаемой книге изложено современное представление о возникновении и развитии Вселенной; о том, как ведутся поиски жизни вне Земли и о результатах этих поисков; о загадочных и фантастических свойствах черных дыр и о том, как их находят и «взвешивают»; о самых последних открытиях в астрофизике — антигравитации, «темной материи» и «темной энергии».

Для чтения книги не требуется никаких специальных знаний, выходящих за рамки школьной физики.

Е. Л. Фейнберг.

### **Две культуры.**

#### **Интуиция и логика в искусстве и науке**

Зачем искусство нужно человечеству. Каковы взаимоотношения искусства и науки. Где кончается логика и начинается интуиция.

Общие проблемы «двух культур» — естественнонаучного знания, с одной стороны, искусства и гуманитарных наук — с другой рассматриваются с философской точки зрения известным физиком, академиком Е. Л. Фейнбергом.

Третье, расширенное и дополненное издание.

В. Г. Ротштейн.

### **Психиатрия. Наука или искусство?**

Психические расстройства: что нужно знать всем, а что — пациентам и их родственникам. Как психиатры ставят диагноз и насколько он достоверен. Проблема баланса между правами личности, пользой для больного и интересами общества.

Впервые на русском языке в доступной для широкого читателя форме изложены основные понятия традиционно закрытой области — психиатрии.

ООО «Век 2», Москва, Измайловское ш., 48а,  
тел (095) 365-43-55; E-mail: vek-2@mail.ru,  
[www.vek2.nm.ru](http://www.vek2.nm.ru)



*Научно-популярное издание*

## Геном, клонирование, происхождение человека

Под редакцией члена-корреспондента РАН  
Л. И. Корочкина

Подп. в печ. 10.12.2003. Формат 84×108/32.  
Усл. п. л. 11,76. Тираж 2500 экз. Заказ № 2255.

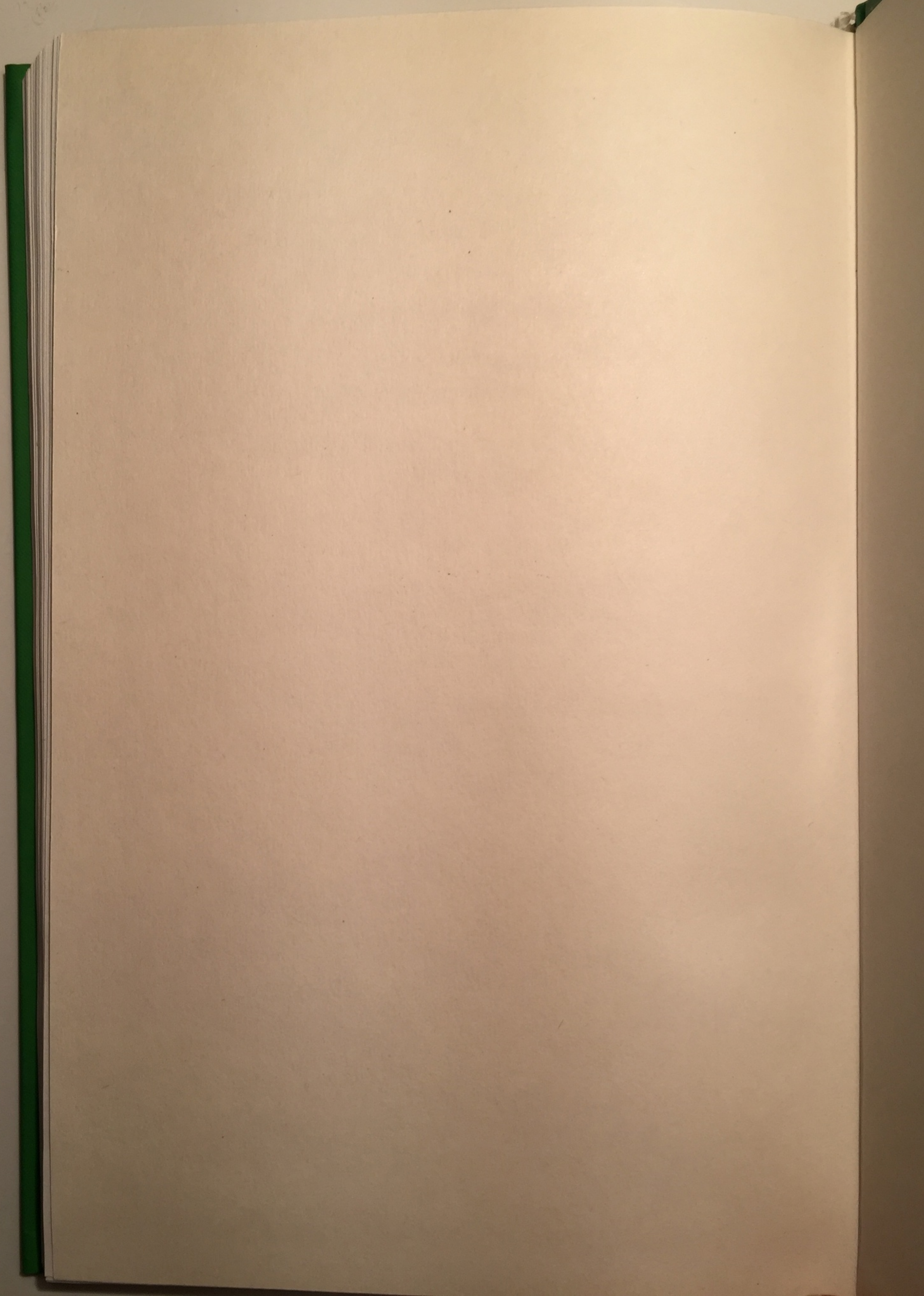
ООО «Век 2», 141195, г. Фрязино-5, Моск. обл., а/я 107.  
Тел. (095) 365-43-55, E-mail: vek-2@mail.ru.  
Москва, Измайловское ш. 48а.  
Изд. Лиц. ЛР № 070440 от 11.04.97.

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленных диапозитивов  
на ОАО «Можайский полиграфкомбинат»  
143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.











128-90

кн

Библиотеки МС  
СВАО. Библиотека № 42



0 280010 595738

mk









# Геном, клонирование, прохождение целовека